

UNIVERSITÉ DE CLERMONT

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1970

N

7 U

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'université)

par

Annie, Elisabeth B R U N E L

née le 17 juin 1946 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 1970.

CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE DE
L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DE LA RIFAMYCINE SV
SEULE ET ASSOCIEE A D'AUTRES ANTIBIOTIQUES
SUR LES COCCI A GRAM POSITIF.

Président du Jury . M. VAURS, Professeur

Membres du Jury : M. TRONCHE, Professeur
M. BASTIDE, Professeur
M. CLUZEL, Professeur

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIERE (1970)

UNIVERSITÉ DE CLERMONT

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1970

N

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'université)

par

Annie, Elisabeth B R U N E L

née le 17 juin 1946 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 1970.

CONTRIBUTION A L'ETUDE EXPERIMENTALE DE
L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DE LA RIFAMYCINE SV
SEULE ET ASSOCIEE A D'AUTRES ANTIBIOTIQUES
SUR LES COCCI A GRAM POSITIF.

Président du Jury . M. VAURS, Professeur

Membres du Jury : M. TRONCHE, Professeur
M. BASTIDE, Professeur
M. CLUZEL, Professeur

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIERE (1970)

UNIVERSITE
DE
CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE et de PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL

Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET - MM. BUREAU,
M. POMMÉ - M. WILLEMIN-CLOG

I - Professeurs Titulaires.

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	Chimie Biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGER	Chimie Analytique
BERGERON	Pathologie Médicale
COULET	Botanique et Microbiologie
CUVELIER	Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	Biochimie Médicale
DAUPHIN	Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	Anatomie Pathologique
DUCHENE-MARULLAZ	Pharmacologie
FEBVRE	Pharmacie Galénique
Mme GAILLARD	Physique Pharmaceutique
MM. GERMAIN	Clinique Chirurgicale B
GRAS	Clinique Médicale A
JACQUEMET	Technique Chirurgicale
JALLUT	Séméiologie Médicale
LATAIX	Pathologie Chirurgicale
MERCIER	Anatomie
MEYNIEL	Biophysique Médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PETIT	Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique
POURRAT	Matière Médicale
Melle RAMPON	Thérapeutique
MM. ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLot	Physiologie
THOMAS	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	Pharmacie Chimique
TURCHINI	Histologie et Embryologie
VAURS	Bactériologie et Hygiène

II - Professeurs Titulaires a Titre Personnel

MM. ALFIERI	Biophysique Médicale
CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine du Travail
VIALLET	Electro - Radiologie

III - Professeurs sans chaire

Mle. CHATONIER	Chimie Minérale et Minéralogie
MM. CLUZEL	Bactériologie
MENUT	Pédiatrie et Puériculture
PIGNIDE	Médecine Générale
Mme POURRAT	Matière Médicale

IV - Maîtres de Conférences Agrégés

MM. ANDRAUD	Toxicologie
BAGUET	Thérapeutique, réanimation Médicale
BOUCHER	Physiologie
BOURDEIX	Chirurgie Générale
CONSTANTIN	Anesthésiologie
COUQUELET	Pharmacie Chimique
GAILLARD DE COLLOGNY	Oto - Rhino - Laryngologie
GENTOU	Biochimie Médicale
MALET	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
MARCHEIX	Médecine Interne
Mme. MOINADE	Médecine Générale et Thérapeutique
M. PERI	Stomatologie
Mme. PETIT	Chimie Analytique
MM. PLAGNE	Cancérologie Clinique
RAYNAUD	Pédiatrie
SOLÉ	Ophthalmologie
VENRIES de LAGUILLAUMIE	Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. FOURRIER	Orthopédie
HOUDARD	Chirurgie Générale
JANNY	Neuro - Chirurgie
RENARD	Pneumo - Phtisiologie
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie

Attaché Principal : M. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque: M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentées à l'occasion d'une soutenance de Thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation. (Délibération du 6 juin 1956).

Je dédie ce modeste travail :

A mes Parents

A mon frère

A ma Soeur

A mes Grands-Parents

A ma Grand'Mère

A mon Oncle

A toute ma Famille

A mes Amis

*En témoignage de ma profonde
affection.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur VAURS

Professeur de Bactériologie et Hygiène

Chevalier de la Légion d'Honneur

Commandeur des Palmes Académiques

Officier de la Santé Publique

*Qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.*

Respectueux hommages.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur TRONCHE

*Professeur de Pharmacie Chimique,
Diplômé d'E.S. d'Ophtalmologie,
Chevalier des Palmes Académiques.*

*Pour la bienveillance et la gentillesse qu'il nous a
témoignées au cours de nos études.
Qu'il veuille bien accepter ici, l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.*

Monsieur le Professeur BASTIDE

*Professeur de Chimie Biologie et de Pharmacodynamie,
Pharmacien des Hôpitaux,
Chevalier des Palmes Académiques.*

*Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de
juger notre travail.
En témoignage de notre plus profond respect.*

Monsieur le Professeur CLUZEL

*Professeur de Bactériologie,
Biologiste des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques.*

*qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui en
a guidé l'exécution de ses conseils éclairés.
En témoignage de notre respectueuse gratitude et
de notre profonde reconnaissance.*

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DE PHARMACIE DE CLERMONT-FERRAND.

Reconnaissance et Respect.

A Monsieur COUQUELET

Maître de Conférences Agrégé de Pharmacie Chimique

Notre juge éventuel.

Nous l'en remercions vivement.

A Madame le Docteur M. CLUZEL

Chef de Travaux à la Faculté

*En remerciement de l'aide qu'elle a bien
voulu nous apporter.*

A tout le personnel du laboratoire de Bactériologie et Hygiène.

A tous nos camarades assistants.

INTRODUCTION

Parmi les nombreux antibiotiques introduits en thérapeutique, les Rifamycines, obtenues en 1958 par Sensi P. et Coll., présentent un caractère original par leur structure chimique, leur métabolisme et leur spectre d'action antibactérienne.

La Rifamycine SV, dérivé semi-synthétique, est l'une des Rifamycines les plus intéressantes avec la Rifampicine.

Elle fit l'objet d'un Symposium international qui s'est tenu à Milan en juin 1963.

Depuis, de nombreux travaux ont permis de faire progresser les connaissances dans les domaines microbiologique, pharmacologique et chimique de cet antibiotique.

L'intérêt particulier de la rifamycine SV réside dans sa puissante activité antibactérienne vis-à-vis des staphylocoques, producteurs ou non de pénicillinase. Cette propriété, ainsi qu'une tolérance parfaite de l'organisme à cette substance et l'absence totale de résistance croisée avec les autres familles d'antibiotiques, nous ont incités à effectuer une étude microbiologique approfondie de la rifamycine SV.

Notre travail, dont on trouvera le plan détaillé à la fin de cette introduction, comporte quatre parties :

1 - Le premier chapitre sera consacré aux caractères physico-chimiques, microbiologiques et pharmacologiques de la rifamycine SV.

2 - Nous rapporterons ensuite les résultats d'une étude comparée de l'activité bactériostatique de la rifamycine SV et des autres antibiotiques sur 854 souches de cocci à Gram positif. Nous analyserons ces résultats et les confronterons avec ceux des travaux les plus récents concernant cette question.

3 - Dans le troisième chapitre, nous étudierons l'effet bactéricide des associations d'antibiotiques à base de rifamycine SV sur 55 souches de staphylocoques pathogènes. Nous décrirons la technique utilisée avant d'analyser et d'interpréter nos résultats.

4 - Enfin, en s'aidant des connaissances actuelles concernant le mécanisme d'action des antibiotiques, nous tenterons d'expliquer quelques uns des résultats enregistrés lors de notre étude expérimentale des associations.

P L A N

CHAPITRE I -

RIFAMYCINE SV : GENERALITES - PHARMACO- LOGIE.

I - GENERALITES.

- A - Définition de l'antibiotique - origine - préparation.
- B - Constitution chimique
- C - Propriétés physico-chimiques
- D - Classification

II - ACTIVITE ANTIBACTERIENNE.

- A - Spectre
- B - Mode d'action
 - Naturelle
- C - Résistance
 - Induite
 - Résistance et associations
- D - Associations

III - PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE.

- A - Administration
- B - Diffusion
- C - Tolérance - Effets secondaires.

IV - THERAPEUTIQUE.

- A - Présentation
- B - Posologie
- C - Indications.

CHAPITRE II -

ETUDE COMPAREE DE LA SENSIBILITE ACTUELLE
A LA RIFAMYCINE SV ET AUX AUTRES ANTIBIOTI-
QUES DE COCCI A GRAM POSITIF ISOLEES EN MILIEU
HOSPITALIER (854 souches).

I - ORIGINE ET REPARTITION DES SOUCHES ETU- DIEES.

II - SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES MICRO- COCCACEAE

A - Méthode utilisée

B - Résultats

- 1 - Sensibilité aux antibiotiques des diffé-
rentes espèces
 - a) Staphylocoques pathogènes
 - b) Streptocoques A et D
 - c) Pneumocoques
- 2 - Spectre d'activité bactériostatique des
antibiotiques sur les cocci à Gram po-
sitif.
 - a) Bétalactamines
 - b) Aminosides
 - c) Chloramphénicol et Tétracyclines
 - d) Macrolides et Lincomycine
 - e) Novobiocine
 - f) Pristinamycine
 - g) Rifamycine SV
 - h) Vancomycine, Fucidine, Furadoïne
et Nibiol.

III - DISCUSSION.

1 - Bétalactamines

- a) Pénicilline G
- b) Méthicilline
- c) Céphalosporines

- 2 - Aminosides
- 3 - Tétracyclines
- 4 - Chloramphénicol
- 5 - Macrolides et Lincomycine
- 6 - Novobiocine
- 7 - Rifamycine SV

CHAPITRE III -

POUVOIR BACTERICIDE DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES A BASE DE RIFAMYCINE SV SUR LES STAPHYLOCOQUES PATHOGENES.

I - MATERIEL ET METHODES.

- 1 - Description de la méthode.
 - a) Préparation des bandes de papier buvard imprégnées d'antibiotique
 - b) Préparation des boîtes
 - c) Préparation des tambours de cellophane
 - d) Préparation de la culture
Pose du tambour et ensemencement.
 - e) Transfert.
- 2 - Lecture des résultats.

II - RESULTATS.

- A - Interprétation en fonction de l'association
- B - Interprétation en fonction de l'antibiotique.
 - 1) Pénicillines
 - 2) Aminosides
 - 3) Chloramphénicol - Tétracyclines
 - 4) Macrolides
 - 5) Synergistines
 - 6) Novobiocine
 - 7) Bacitracine.

III - DISCUSSION.

- A - Comparaison des résultats
- B - Conséquences pratiques.

CHAPITRE IV -

MECANISME D'ACTION DE LA RIFAMYCINE SV AU SEIN DES ASSOCIATIONS.

I - RAPPEL DU MODE D'ACTION DES ANTIBIO- TIQUES.

- A - Antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi bactérienne.
- B - Antibiotiques dont l'action résulte d'une atteinte de la membrane cytoplasmique.
- C - Antibiotiques agissant au niveau des ribosomes bactériens.
 - a - Antibiotiques inhibant la synthèse des protéines
 - Aminosides
 - Chloramphénicol
 - Tétracyclines
 - Macrolides
 - Lincomycine
 - Synergistines
 - b - Antibiotiques agissant par inhibition de la synthèse nucléique.

II - TENTATIVE D'EXPLICATION DE QUELQUES RESULTATS DE NOTRE ETUDE EXPERIMENTALE : HYPOTHESES SUR LE MECANISME D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES ASSOCIES A LA RIFAMYCINE SV.

- A - Antagonismes
 - B - Synergies
-

CHAPITRE I

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES, TOXICOLOGIQUES, PHARMACOLOGIQUES ET MICROBIOLOGIQUES DE LA RIFAMYCINE SV.

I - GENERALITES.

A - DEFINITION DE L'ANTIBIOTIQUE - ORIGINE - PREPARATION :

En 1957, les Laboratoires de Recherches de la Société Lepetit de Milan isolèrent une souche de *Streptomyces* qui produit une famille d'antibiotiques majeurs auxquels on a donné le nom de Rifamycines (181).

Des études sur l'activation de la rifamycine B, une des cinq rifamycines naturelles produites par le métabolisme de "*Streptomyces méditerranéi*" (126 - 127 - 184), ont conduit à la préparation de rifamycines semi-synthétiques (179, 180, 181, 182, 183). Par oxydation et hydrolyse acide, la rifamycine B donne la rifamycine S. Réduite par l'acide ascorbique, cette dernière est ensuite transformée en un dérivé plus actif et moins toxique : la rifamycine SV (148, 192, 195). La figure n° 1 schématise les différentes opérations qui ont permis d'aboutir à la rifamycine SV.

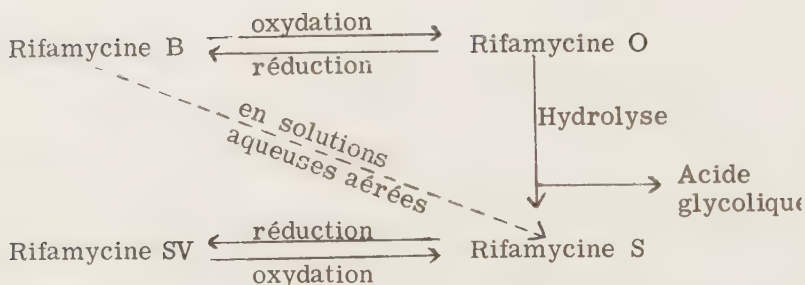


Figure n° 1.

B - CONSTITUTION CHIMIQUE (27, 163).

Décrite par Prelog (170), la constitution des rifamycines a été déterminée par la dégradation chimique et par l'analyse spectro-photométrique des produits de dégradation. Elles ne sont apparentées à aucune autre famille connue d'antibiotiques.

La rifamycine SV, de formule brute $C_{37}H_{47}O_{12}N$, est constituée d'un noyau de nature naphthoquinonique et d'une longue chaîne aliphatique qui conjugue, sous forme de pont, deux positions du noyau. Cette chaîne, composée de vingt quatre maillons, porte cinq groupes méthyl ainsi que les groupements carboxamide, oxydril et acétoxyl (148, 180). Elle se distingue de la rifamycine B par l'absence d'un radical carboxyl, se traduisant par une augmentation de l'activité (76, 123).

Sa formule développée est reproduite sur la figure n° 2.

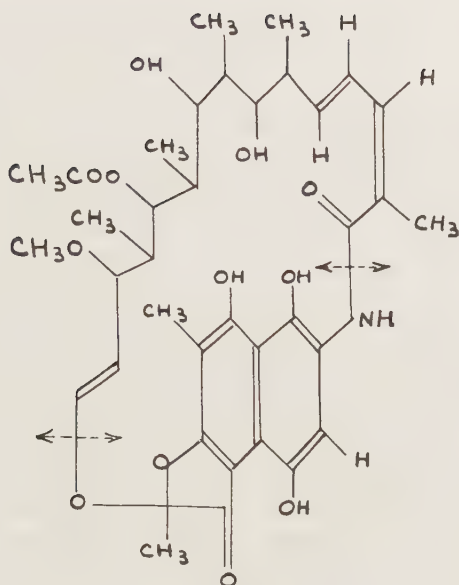


Figure n° 2-

Formule développée de la rifamycine SV.

C - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES (179, 195).

La rifamycine SV est une substance cristalline de couleur rouge orangé, inodore, de saveur amère et de nature acide dont le pH = 2,7. Elle est peu soluble dans l'eau, mais soluble dans la plupart des solvants et très soluble en solution alcaline (6, 183). On l'utilise sous forme d'une solution aqueuse de sel sodique, de pH neutre. Stable à la chaleur, la rifamycine SV ne se décompose qu'à partir de 140° C pour fondre au-delà de 300° C (182). En présence d'air et à la température ordinaire, elle se transforme peu à peu en rifamycine S (183). Pour conserver son activité, la solution aqueuse de sel sodique de rifamycine SV est donc additionnée d'ascorbate de sodium et mise en ampoules scellées sous azote.

D - CLASSIFICATION.

Les rifamycines constituent une famille d'antibiotiques majeurs, se distinguant des autres antibiotiques par toute une série de caractères particuliers : constitution chimique, pharmacologie caractérisée par une élimination hépato-biliaire élevée, absence de résistance croisée avec les autres antibiotiques.

La rifamycine SV est un antibiotique bactéricide (199, 210), actif surtout sur les bactéries en phase active de multiplication, mais aussi sur les bactéries à métabolisme ralenti (150, 198). Son spectre d'action assez étroit, à nette prédominance pour les germes à Gram positif, se rapproche de celui de la pénicilline bien que l'action bactériostatique de la rifamycine SV soit pondéralement plus nette et plus régulière (136). D'après son spectre antimicrobien, on peut également comparer la rifamycine SV à la pristinamycine et aux antibiotiques de la famille de l'érythromycine (136). Elle s'en distingue par sa haute concentration hépato-biliaire ; elle se distingue encore de la pristinamycine par une meilleure solubilité, et de l'érythromycine par une meilleure tolérance en administration parentérale (148). A un degré moindre, son spectre d'action est encore comparable à celui de la novobiocine (136).

Il est intéressant de souligner que la rifamycine SV, utilisée par voie locale, exerce une action indéniable sur les germes à Gram négatif. En effet, les concentrations obtenues, notamment au niveau de la conjonctive après application d'un collyre à 1% (59), sont généralement supérieures aux concentrations minima inhibitrices observées in vitro vis-à-vis de ces bactéries.

L'action de la rifamycine ainsi employée serait donc supérieure à celle des macrolides dont les concentrations minima inhibitrices pour les germes à Gram négatif sont sensiblement plus élevées.

II - ACTIVITE ANTIBACTERIENNE -

A - SPECTRE. (20, 97, 132, 225).

La rifamycine SV possède une activité très élevée sur les cocci et les bacilles à Gram positif, particulièrement sur les staphylocoques (36, 55, 74, 90, 169), les pneumocoques (97), le bacille diphtérique (66) la bactérie charbonneuse, les mycobactéries (64, 79, 91, 157). Contre " *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* ", elle apparaît aussi active que la streptomycine (198). Pour ces germes à Gram positifs les concentrations minima inhibitrices sont extrêmement réduites, de 0,005 à 0,05 mcg/ml en moyenne, (97, 148).

Par contre, les bactéries à Gram négatif ne sont sensibles qu'à de très fortes concentrations d'antibiotique. Les concentrations minima inhibitrices se situent, pour la majorité des souches, entre 25 et 200 mcg/ml (148). Toutefois, grâce aux taux très élevés obtenus dans la bile après administration de rifamycine, l'activité de cet antibiotique sur les affections hépato-biliaires à germes à Gram négatif est remarquable (75, 198). D'autre part, lorsqu'elle est employée par voie locale, la rifamycine SV se révèle beaucoup plus active, notamment sur les bacilles à Gram négatif tels que le bacille de Weeks (*Hemophilus conjunctivitis*) et les entérobactéries (59).

Le tableau n° 1 représente le spectre antibactérien comparé de la rifamycine SV et de dix autres antibiotiques d'utilisation courante (136) (d'après Monnier et Bourse). L'analyse de ce tableau montre que les concentrations minima inhibitrices de la rifamycine SV pour les germes à Gram positif sont nettement inférieures à celles des autres antibiotiques.

L'action antibactérienne de la rifamycine SV est essentiellement bactéricide, c'est-à-dire que la concentration minima bactéricide est voisine de la concentration minima inhibitrice, (98, 136, 147, 198), le tableau n° 2 en témoigne (136). L'addition de sérum ou d'albumine au milieu de culture n'affecte pas les concentrations minima inhibitrices de la rifamycine SV (198).

Souches	Concentrations minimales inhibitrices mcg/ml*									
	Rifa.	Péni.G	Méthic.	Strepto.	Kana.	Chloro.	Tétra.	Pristina.	Erythro.	Spira. Novo.
<i>Micrococcus pyog.</i> ATCC 6538	0,005	0,02	1,6	6,2	1,6	1,6	0,4	0,1	0,2	1,6
<i>Streptococcus pyog.</i> Beta Dubos	0,005	0,01	0,2	0,1	0,8	1,6	0,2	0,2	0,05	0,8
<i>Streptococcus</i> Alpha 73179	0,005	0,01	0,2	0,2	6,2	3,1	0,2	0,1	0,2	0,4
<i>Streptococcus fecalis</i> 3534	0,4	1,6	100	25	12,5	1,6	0,8	0,8	0,1	0,2
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	0,005	0,005	0,1	6,2	6,2	0,4	0,2	0,05	0,05	0,05
<i>Corynebact. diphtheriae</i> I.P.	0,005	0,02	3,1	0,8	0,8	0,8	0,1	0,1	0,05	1,6
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,05	0,01	0,1	0,1	0,1	3,1	0,4	0,4	0,05	0,4
<i>Neisseria intracellularis</i> I.P.	0,05	0,01	3,1	1,6	0,2	3,1	0,4	0,1	0,1	0,4
<i>Pseudomonas aerugin.</i> 322-256	25	>100	>100	100	100	100	50	50	50	>100
<i>Salmonella typhi</i> murium I.P.	100	>100	>100	1,6	12,5	3,1	1,6	50	>100	>100
<i>Salmonella enteritidis</i> I.P.	25	>100	>100	1,6	12,5	3,1	1,6	100	>100	>100
<i>Salmonella typhi</i> 53825	50	>100	>100	1,6	3,1	3,1	1,6	100	>100	>100
<i>Shigella sonnei</i> I.P. 85144	25	>100	>100	1,6	6,2	3,1	0,8	50	>100	>100
<i>Shigella flexneri</i> V I.P.	25	>100	>100	1,6	12,5	3,1	0,8	>100	100	>100
<i>E. coli</i> O11 B4 61056	50	>100	>100	3,1	1,6	12,5	1,6	100	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 61010	25	>100	>100	3,1	3,1	0,8	1,6	100	>100	>100
<i>Protens</i> OX 51369	6,2	>100	>100	<100	6,2	>100	50	>100	100	>100

* Dilutions sériées en gélose. Ensemencement en stries. Inoculum : dilution à 1/100 d'une culture de 20 h en bouillon, culture pure pour les germes de culture délicate.

Tableau 1 - Spectre antibactérien comparé de la rifamycine SV et de dix antibiotiques d'utilisation courante.
(D'après Monnier J. et Bourse R.)

Tableau n° 2 - Activité bactériostatique et bactéricide comparée de la rifamycine SV sur deux souches de staphylocoques. (d'après Monnier J. et Bourse R.)

Souche	Temps de contact souche / antibiotique					
	C.M.I. 24 h.	C.M.B.	C.M.I. 48 h.	C.M.B.	C.M.I. 72 h.	C.M.B.
Micrococcus pyog. ATCC 6538	0,01	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05
Micrococcus pyog. CHRT 62 08 8520	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Dilutions sériées en bouillon. Inoculum approximatif : C. M. I. : absence de pousse visible après 20 h. d'incubation à 37° C. C. M. B. : absence de survivant après repiquage sur gélose suivi de 20 h. d'incubation à 37° C.						

B - MODE D'ACTION.

La rifamycine SV est un inhibiteur de la synthèse des acides nucléiques microbiens. Elle se fixe sur l'ARN dépendant de l'ADN hélicoïdal (151), et inactive l'ARN polymérase par formation d'un complexe avec cet enzyme (186, 221, 222, 223). Ainsi, contrairement à l'actinomycine ou à la novobiocine, elle n'agit pas sur la réplication de l'ADN, mais agit directement sur la synthèse de l'ARN au stade de la transcription primaire (89, 108, 186, 204, 226).

D'autre part, la rifamycine SV inhibe la synthèse protéique (34). De nombreux travaux effectués " in vitro " ont démontré qu'elle s'opposait très fortement à l'incorporation de C₁₄ amino-acides dans les protéines microbiennes, à des concentrations inférieures à celles qui produisent la même inhibition par le chloramphénicol ou les autres antibiotiques actifs sur la synthèse protéique (73, 202). Ces dernières données apportent la

certitude que l'un des sites d'action de la rifamycine SV se trouve au niveau des ribosomes (215, 220). Cet antibiotique agirait peut-être au niveau de la formation des chaînes polypeptidiques sur les ribosomes (72). Cependant, Lancini G.C. et Sartori G. ont effectué récemment des expériences " in vitro " sur des cellules d'"*Escherichia coli* " et de "*Bacillus subtilis* " tendant à prouver que le premier effet de la rifamycine SV sur la croissance des cellules microbiennes est l'inhibition de la synthèse de l'ARN (108).

En outre, la rifamycine SV affecte la respiration exogène des cellules bactériennes (24); elle inhibe de façon notable l'oxydation de certains substrats tels que le glucose, le succinate, le pyruvate (202). Cette action inhibitrice pourrait être secondaire à des altérations de la perméabilité cellulaire en présence de l'antibiotique (73).

C - RESISTANCE.

1 - Résistance naturelle :

Il existe peu de souches de staphylocoques résistants d'emblée à la rifamycine SV.

En 1963, sur soixante cinq souches isolées par Albores J.M. et coll. (6), toutes furent sensibles à la concentration minimale de 0,10 mcg/ml. En 1966, Benazet F. notait 5 % de souches résistantes (18); Tamalet J. travaillant sur 593 souches en notait, lui, 15 % (194). Toutefois ce pourcentage semble devoir augmenter rapidement (18). L'utilisation de cet antibiotique est relativement récente et son emploi surtout intéressant par voie locale, (voie conjonctivale, aérosols, badigeonnages rhino-pharyngés, intra-pleurale, intra-rachidienne, intra-péritonéale ...). Aussi est-il difficile d'évaluer le risque d'une résistance naturelle du staphylocoque à son égard.

Moins sensibles semblent être les entérocoques. Une étude de Pourquier M.M. effectuée en 1963 mentionnait 75 % de souches résistantes à une concentration d'antibiotique égale à 0,8 mcg/ml (169). Toutefois,

à la même concentration, la croissance de la totalité des souches étudiées par Monnier J. et Bourse R. fut inhibée par la rifamycine SV (136). Les autres streptocoques et germes à Gram positif sont tous très sensibles à cette substance, et ceci à de très faibles concentrations. Au contraire, parmi les germes à Gram négatif, peu se montrent sensibles à l'action de la rifamycine SV (198).

2 - Résistance induite " in vitro " :

a) directe.

La résistance bactérienne à la rifamycine SV est très forte et se développe rapidement (151). Une seule mutation peut entraîner l'augmentation de la concentration minima inhibitrice et un taux de résistance très élevé. Elle possède les caractéristiques de la résistance "type streptomycine" (31). Les staphylocoques pathogènes développent une résistance chromosomique particulièrement importante à cet antibiotique (147). Le taux de mutation de la souche étalon 209 P a été estimé à 1.10^{-8} (198). Cette résistance peut être obtenue par un seul degré de sélection aussi bien qu'en quelques degrés. L'analyse d'une population staphylococcique montre en effet l'existence d'individus possédant des degrés de résistance très différents, dont certains, en proportion minime, tolèrent des concentrations de rifamycine très élevées (201, 225). Ces considérations prouvent qu'une population de staphylocoques renferme presque toujours quelques mutants de premier échelon, possédant en majeure partie le degré de résistance maximale. Certains de ces mutants sont des mutants stables, mais d'autres se montrent après culture aussi sensibles que la souche primitive (31, 47). L'hétérogénéité de la résistance à la rifamycine SV et la présence d'un pourcentage élevé de bactéries à résistance instable sont susceptibles d'affaiblir la grande activité de cet antibiotique sur les staphylocoques. La prudence est donc recommandée en ce qui concerne son utilisation dans les infections exigeant un traitement prolongé (225).

Plus modérée et plus inconstante est l'acquisition " in vitro " de la résistance des entérocoques à la rifamycine SV. De même les entérobactéries, originellement peu sensibles, ne développent que très lentement une résistance faible à cet antibiotique (136).

b) résistance croisée :

Il est très important de noter que la rifamycine SV conserve son activité contre les bactéries résistantes aux autres antibiotiques avec lesquels elle ne présente aucune résistance croisée (31, 136, 151, 198).

3 - Résistance et associations :

En prenant comme modèle l'association rifamycine SV - tétracycline, Monnier J. et Bourse R. ont montré que l'adjonction d'un autre antibiotique était en mesure, in vitro, de retarder l'apparition et de diminuer l'importance de la résistance des staphylocoques à la rifamycine SV (136).

D - ASSOCIATIONS.

L'étude des associations de la rifamycine SV avec d'autres antibiotiques a déjà fait l'objet de plusieurs travaux parmi lesquels ceux de Chabbert Y.A. et coll. (44), de Manten A. (124, 125), de Marinelli P. et coll. (128), de Mouton R.P. et coll. (144), de Ninni A. et coll. (153), de Pines A. et coll. (168) et de Tsukamura M. et coll. (203). L'effet bactéricide de ces associations de la rifamycine SV avec la plupart des antibiotiques, sur les germes à Gram positif, s'avère très satisfaisant.

Nous étudierons au Chapitre III cet aspect particulièrement intéressant de l'emploi de la rifamycine SV.

III - PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE

A - ADMINISTRATION (147)

La rifamycine SV est normalement administrée par voie intra-musculaire. Dans les traitements de longue durée (tuberculose, septicémies et staphylococcies sévères), elle est administrée en perfusions intra-

veineuses (64). La voie intra-rachidienne est intéressante dans le cas de méningites tuberculeuses ou à cocci à Gram positif. La voie locale est souvent utilisée : baidigeonnages rhinopharyngés, instillations endobronchiques, endocavitaires, endosinuses, intra-cellulaires, intra-vaginales, intra-péritonéales.

Par contre, la voie orale, ne semble pas à conseiller pour obtenir des rifocinémies stables et durables. En effet, la rifamycine SV administrée per os n'est que faiblement et irrégulièrement absorbée en raison de son hépatotropisme (119, 120).

B - DIFFUSION (103, 121, 122).

La pharmacologie de la rifamycine SV est caractérisée essentiellement par des concentrations hépatiques et biliaires extrêmement élevées, atteignant des taux mille à deux mille fois supérieurs aux taux hématiques.

Après administration orale, la rifamycine est absorbée par la muqueuse digestive et passe dans la circulation porte. L'excrétion biliaire est élevée au point que l'antibiotique est totalement soustrait par le foie avant d'avoir pu pénétrer dans la circulation générale et atteindre des taux sériques suffisants (148). Ce n'est que chez les cirrhotiques que l'administration per os donne des concentrations sanguines thérapeutiques, du fait de l'atteinte hépato-cellulaire et des conditions hémodynamiques particulières de la région portale.

L'administration intra-musculaire permet d'obtenir des concentrations sanguines élevées. A la huitième heure, les taux sont encore supérieurs à la concentration minima inhibitrice de la majeure partie des cocci à Gram positif (3). La concentration biliaire est très importante (60 à 80 % de la quantité administrée se retrouve dans la bile). Les taux sanguins et tissulaires diminuent rapidement par suite de l'élimination biliaire. Toutefois cette dernière est sujette à des phénomènes de saturation : quand les taux sériques sont de 3 mcg/ml, les concentrations biliaires stables étant atteintes (jusqu'à 4 à 5 000 mcg/ml), les augmentations

ultérieures des taux sériques ne déterminent plus d'augmentation appréciable des taux biliaires. Ainsi, il est possible d'atteindre dans le sang des concentrations de 50 mcg/ml en administrant une très forte dose d'antibiotique (1,5 g.).

A doses égales, le taux sanguin est plus élevé sous perfusion veineuse qu'après administration intra-musculaire, mais dès la première heure la décroissance est rapide (79). Une partie importante se fixe aux protéines plasmatiques (75 à 80 %) (151). Ceci pourrait expliquer la faible concentration de l'antibiotique dans les viscères, les tissus osseux, les foyers purulents divers. La combinaison protéinique retarde de façon notable l'élimination de ce médicament, alors même que la concentration hématique décroît rapidement (64). Cette diminution rapide de la concentration sanguine en antibiotique limite l'efficacité de la rifamycine SV dans le traitement des infections sévères et des septicémies à staphylocoques (26, 140). Même avec des injections répétées, on n'observe pas d'accumulation d'antibiotique dans le sang. Au contraire, des taux biliaires élevés s'observent encore 24 heures après administration d'une dose unique de 250 mg (74).

Les taux urinaires dépendent de la dose et de l'état fonctionnel hépatique. Au fur et à mesure que l'on augmente les doses, l'élimination par voie urinaire devient plus importante (57). La concentration urinaire augmente avec la concentration hématique et lui est environ six fois supérieure.

La rifamycine SV ne franchit pas la barrière méningée (120, 36). Elle ne passe ni dans la salive ni dans le lait (74). Des concentrations élevées sont retrouvées dans le liquide d'ascite ainsi que des taux assez importants dans le liquide pleural et les sécrétions intracavitaires (57).

La rifamycine SV éliminée par le foie après administration parentérale, est réabsorbée en partie par l'intestin (cycle entéro-hépatique) (4).

C - ELIMINATION (3, 57, 58, 178).

L'élimination de la rifamycine SV se fait principalement par les voies biliaires (80 %) où elle atteint des concentrations supérieures à 1 mg/ml (17, 51, 119). Ainsi, des affections hépatobiliaires à germes à Gram négatif peuvent-elles être traitées par cet antibiotique malgré la résistance relative des germes en cause (4, 75).

La quantité éliminée par voie urinaire est nettement inférieure. Elle oscille entre 1 et 12 % suivant la voie d'administration et la dose (120). Lorsque la fonction hépatique se trouve déficiente, l'élimination rénale peut remplacer l'élimination hépatique.

L'élimination et la concentration dans les selles après administration parentérale sont suffisamment importantes pour assurer la stérilisation des germes sensibles.

D - TOLERANCE - EFFETS SECONDAIRES. (155, 158, 207).

La rifamycine SV est bien tolérée et pratiquement dépourvue de toxicité (148). Sa toxicité aiguë est très réduite : la DL 50 chez la souris, par voie intra-veineuse, est de 550 mg/kg (150).

La tolérance générale est très bonne et la tolérance hépatique est excellente, même chez les malades atteints de processus inflammatoires des voies biliaires. Il est fortement recommandé toutefois, au cours des traitements prolongés, de surveiller l'état hépatique en particulier le taux des transaminases. Aux doses thérapeutiques habituelles (500 à 1 500 mg/jour), la tolérance locale est très satisfaisante en dehors d'une certaine douleur au niveau du point d'injection intra-musculaire, pouvant s'accompagner exceptionnellement d'une légère induration (192). On note parfois une coloration jaune des téguments et des muqueuses en fin de perfusions intra-veineuses (193).

Le seul effet secondaire notable observé sur le plan biologique est une légère éosinophilie qui disparaît dès l'arrêt du traitement (177). L'apparition éventuelle de troubles digestifs (nausées, vomissements) (71) serait imputable à une posologie excessive ou à une trop grande rapidité de perfusion (192). Les réactions allergiques sont rares (26). Kluyskens P. insiste sur l'absence de toxicité oto-vestibulaire de la rifamycine SV, confirmée expérimentalement chez le lapin (104).

IV - THERAPEUTIQUE.

A - PRESENTATION.

La rifamycine SV, spécialisée sous le nom de Rifocine, est présentée par les Laboratoires Lepetit sous les formes suivantes :

- Pour l'injection intra-musculaire :

1 soluté injectable 250 - boîte de une ampoule dosée à 250 mg dans 3 ml de solvant.

1 soluté injectable 125 - boîte de une ampoule dosée à 125 mg dans 1,5 ml de solvant.

- Pour l'injection intra-veineuse et les aérosols :

Rifocine I-V 500 : boîte de une ampoule dosée à 500 mg dans 10 ml de solvant.

Rifocine I-V 250 : boîte de une ampoule dosée à 250 mg dans 5 ml de solvant.

- Pour l'usage local :

Etui contenant : - une ampoule de 83,33 mg de rifamycine SV dans 1 ml de solvant.
- un flacon de 15 ml d'eau distillée
- un capuchon compte-gouttes.

Il existe, pour les affections bucco-pharyngées, un collutoire de Rifocine dosé à 1 % de rifamycine SV et présenté en flacon atomiseur d'une contenance de 10 ml.

Enfin, un collyre à 1 % de rifamycine SV et présenté en flacon de 10 ml, est délivré par les Laboratoires Chibret ainsi qu'une pommade ophtalmique conditionnée en tube de 5 grammes.

B - POSOLOGIE.

Par voie intra-musculaire :

- chez l'adulte : 500 mg à 1 g de soluté à 250 mg en 2 injections faites à 12 heures d'intervalle.
- chez l'enfant de moins de 6 ans :
20 mg/kg par jour en 2 ou 3 injections de soluté à 125 mg.

Par voie intra-veineuse :

- chez l'adulte : 1 à 2 g par jour de Rifocine 500 en perfusion lente dans un soluté isotonique.
- chez l'enfant de plus de 6 ans et de plus de 25kg :
500 mg à 1 g/24 heures.
- chez l'enfant de moins de 6 ans : 15 mg/kg par jour de Rifocine 250.

Par voie intra-rachidienne :

- chez l'adulte : 20 à 50 mg
- chez l'enfant : 10 à 20 mg

Localement :

- injections dans la cavité infectée une ou deux fois par jour.

L'emploi de la Rifocine soluté injectable par voie intra-musculaire et usage local est réservé à l'adulte et à l'enfant au-dessus de 30 mois, en raison de la présence de lignocaïne dans le solvant. Il convient d'adapter la posologie à la capacité d'élimination du foie. Ainsi, dans l'insuffisance hépatique, les doses seront diminuées. Par contre, dans l'exclusion vésiculaire, elles devront dépasser 500 mg par jour (148).

C - INDICATIONS (23, 77, 94, 117, 159, 160, 197).

Les indications cliniques de la rifamycine SV découlent de son spectre antibactérien et de ses propriétés pharmacologiques particulières. Elles sont nombreuses :

1) Infections à staphylocoques et autres cocci à Gram positif.

La rifamycine SV donne ses meilleurs résultats en applications locales.

Dans le traitement par voie générale, son efficacité se trouve limitée par la rapidité de son élimination qui oblige à répéter les injections (26).

De ce fait, ses principales applications thérapeutiques sont-elles les infections locales.

Infections cutanées (105, 116).

La rifamycine SV est utilisée avec succès dans les affections à pyogènes de la peau et des parties molles : abcès, phlegmons, furoncles, anthrax, pyodermites, panaris, érysipèle, eczéma, impétigo.

Infections de l'appareil respiratoire.

De nombreuses observations (8, 35, 71, 80, 187) ont permis d'apprécier l'activité thérapeutique de la rifamycine SV dans les infections respiratoires : abcès pulmonaires, suppurations bronchiques, pneumonies, bronchopneumonies, pleurésies purulentes, pyo-pneumothorax.

Infections O. R. L. (208).

D'excellents résultats sont obtenus avec des aérosols ou des instillations locales de rifamycine SV chez des malades atteints d'otites, de mastoïdites, de sinusites, d'amygdalites et de rhino-pharyngites (61).

Infections gynécologiques et obstétricales.

Administrée par voie locale ou générale, la rifamycine SV est un traitement efficace dans les vaginites, les cervicites, les endométrites, les abcès des organes génitaux externes et les infections du post-partum et du post-abortum (82).

Autres infections staphylococciques.

Pyélonéphrites, cystites, empyèmes (69) ostéomyélites (185), méningites (84) et gastro-entérites (50) peuvent être traitées avec succès par la rifamycine SV.

Septicémies à staphylocoques.

Le traitement des septicémies par la rifamycine SV n'est pas toujours le plus efficace, les concentrations sanguines obtenues étant bien souvent insuffisantes.

2 - Infections biliaires et prophylaxie au cours des interventions sur les voies biliaires (65, 79, 114, 131, 190).

Etant donné son élimination élective dans la bile, la rifamycine SV s'avère être un traitement de choix des infections hépato-biliaires : angiocholites, cholécystites (10), surinfections microbiennes d'hépatites virales.

3 - Affections tuberculeuses (107, 110, 118, 156);

L'action remarquable de la rifamycine SV dans le traitement local des lésions tuberculeuses (adénites suppurées, abcès froids, pyothorax) a été mise en valeur par de nombreux auteurs (130, 200, 209). En perfusions intra-veineuses (64) ou en aérosols, cet antibiotique est aussi très intéressant dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

CHAPITRE II

ETUDE COMPAREE DE LA SENSIBILITE ACTUELLE A LA RIFAMYCINE SV ET AUX AUTRES ANTIBIOTIQUES DE COCCI A GRAM POSITIF ISOLEES EN MILIEU HOSPITALIER - (854 souches).

INTRODUCTION.

La thérapeutique antibiotique s'avère chaque jour plus complexe pour le praticien. La résistance de certains cocci à Gram positif et en particulier des staphylocoques, (46, 48) en fait des germes toujours redoutés en milieu hospitalier (212, 213).

Parmi les nombreux antibiotiques actuellement disponibles en thérapeutique, quelle valeur peut-on accorder à la rifamycine SV ?

Nous avons pu comparer son pouvoir bactériostatique à celui de 19 autres antibiotiques d'usage courant lors d'une étude effectuée sur 854 cocci à Gram positif isolés au Laboratoire de Bactériologie - Virologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Clermont-Ferrand, entre le 1er janvier 1968 et le 30 juin 1969 (29).

I - ORIGINE ET REPARTITION DES SOUCHES ETUDIEES.

Dans le tableau n° 3, les différentes souches sont réparties d'après la nature du prélèvement.

Les 854 germes testés appartiennent tous à une seule famille bactérienne, celle des Micrococaceae .

L'importance numérique des staphylocoques pathogènes apparaît nettement, principalement dans les pus et les liquides d'épanchement où ils représentent 30 % du total des germes isolés (133). La proportion de staphylocoques responsables de septicémies est également notable.

II - SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES MICROCOCCACEAE.

A - METHODE UTILISEE (49).

Nous avons étudié le pouvoir bactériostatique des antibiotiques par la méthode de diffusion en gélose, en utilisant les " sensi-disques " B-D Mérieux. Cette méthode, qui a l'avantage de la simplicité, est celle que nous utilisons en pratique courante. Elle ne fournit toutefois que des renseignements qualitatifs concernant l'activité bactériostatique des antibiotiques.

Le choix des substances que nous utilisons pour nos antibiogrammes tient compte des phénomènes de résistance croisée au sein des différentes familles d'antibiotiques. Dans certains cas, nous n'utilisons que le chef de file d'un groupe d'antibiotiques.

Pour l'antibiogramme d'un coque à Gram positif, nous employons habituellement les 20 antibiotiques suivants, groupés sur le tableau n° 4 selon les différentes familles.

B - RESULTATS.

Nous avons repris une méthode de graphiques déjà utilisée lors d'une étude portant sur les bacilles à Gram négatif, et permettant une lecture aisée de nos résultats (133).

Tableau n° 3

Souches		Prélèvements pathologiques				Total
Famille	Genre	Sang	Pus et Divers (1)	LCR	Urines	
Micrococcaceae	Staphylococcus	54	374	3	79	510
	Streptococcus					
	Groupe A	11	38	11		50
	Groupe D	14	61	2	206	283
	Diplococcus Pneumoniae	1	2	8		11
Total		80	475	24	285	854

(1) Liquides d'apanchement-Expectoration-Gorge.

Tableau n° 4

Familles	Antibiotiques utilisés
B lactamines	Pénicilline G (P)
	Méthicilline (DP)
	Céphaloridine (Ce)
Oligosaccharides (aminoglucosides)	Streptomycine (S)
	Kanamycine (K)
	Gentamycine (G)
Tétracyclines	Déméthylchlortétracycline (T)
Antibiotiques à structure d'acides aminés	Chloramphénicol (C)
Macrolides et apparentés	Erythromycine (E)
	Spiramycine (Sp)
	Oléandomycine (Ol)
	Kitasamycine (Ki)
	Lincomycine (L)
Synergistines	Pristinamycine (Pr)
Rifamycines	Rifamycine SV (Rf)
Novobiocine	Novobiocine (Nb)
Vancomycine	Vancomycine (Va)
Nitrofuranes	Furadoïne (Fd)
Antibiotiques à structure stéroïde	Acide Fucidique (Fu)
	Nitrohydroxyquinoléine (Ni)
Quinoléines	

Nous envisageons d'une part l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des différentes espèces, et d'autre part celle du spectre d'activité bactériostatique de chacun des 20 antibiotiques sur l'ensemble des germes étudiés.

1) Sensibilité aux antibiotiques des différentes espèces :

Sur les graphiques n° 1, 2, 3 et 4, nous représentons le pourcentage des souches sensibles et résistantes à chacun des 20 antibiotiques. Le pourcentage des souches sensibles est inscrit à la partie inférieure du graphique et représenté par la zone claire de la colonne. Celui des souches résistantes, inscrit en haut du graphique, est représenté par la partie sombre de la colonne.

a) Staphylocoques pathogènes (graphique n° 1)

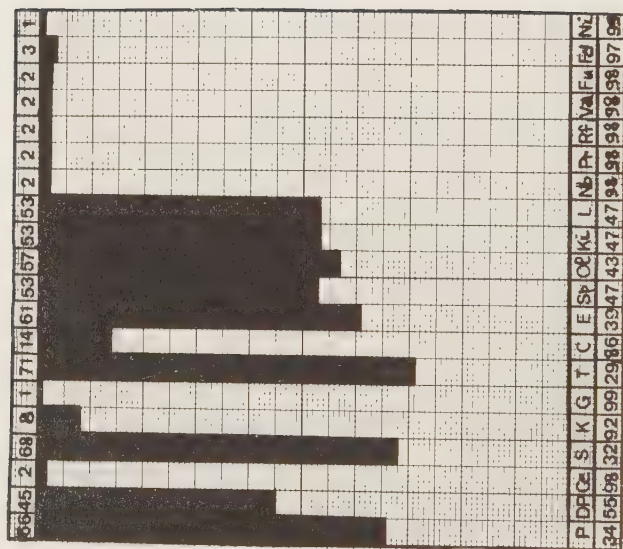
On note d'emblée le fort pourcentage de souches résistantes, en particulier aux pénicillines, ainsi qu'à la streptomycine, à la tétracycline et aux macrolides. Le pourcentage plus faible pour le chloramphénicol et la kanamycine, est presque nul pour les autres antibiotiques. La rifamycine SV, active sur 98 % des souches, se compte parmi ceux-là.

b) Streptocoques A (graphique n° 2)

Exception faite pour les oligosaccharides et la fucidine, ces germes conservent à l'heure actuelle une bonne sensibilité aux antibiotiques. La pénicilline apparaît comme l'antibiotique le plus actif sur ces bactéries. C'est le seul antibiotique pour lequel nous n'avons isolé aucune souche résistante. Avec la rifamycine SV, les résultats sont très satisfaisants puisque 94 % des souches testées se sont montrées sensibles.

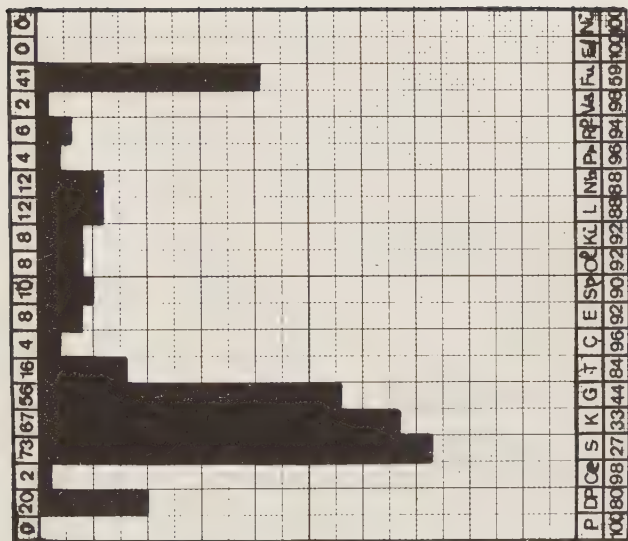
- Streptocoques D (graphique n° 3)

Les germes de cette espèce présentent dans l'ensemble une fréquente résistance à grand nombre d'antibiotiques, en particulier aux aminosides (surtout la streptomycine), aux macrolides, à la tétracycline. Les antibiotiques les plus actifs sont les β lactamines

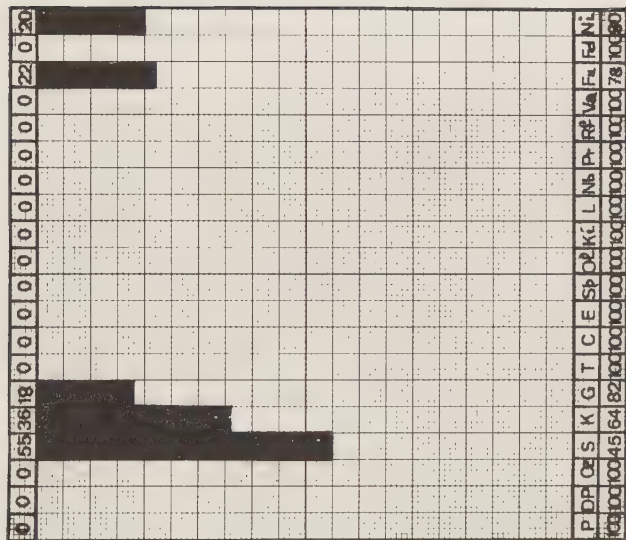


SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES STAPHYLOCOQUES

Graphique n° 1



SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES STREPTOCOQUES 'A'
Graphique n° 2



SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES PNEUMOCOQUES
Graphique n° 4

(surtout la pénicilline), la novobiocine, la rifamycine (96 % de sensibilité), la furadoïne, la pristamycine, la vancomycine, le nibiol et, à un degré moindre, le chloramphénicol.

c) Pneumocoques (graphique n° 4).

Seule la streptomycine s'est avérée inactive dans plus de 50 % des cas. Présentant une faible résistance aux autres oligosaccharides, à la fucidine et au nibiol, les 11 souches que nous avons isolées au Laboratoire sont toutes sensibles aux autres antibiotiques.

2) Spectre d'activité bactériostatique des antibiotiques sur les cocci à Gram positif :

Dans la seconde série de graphiques, nous représentons l'activité bactériostatique de chaque antibiotique sur l'ensemble de la flore à Gram positif étudiée. Au-dessus de chaque colonne figurent les pourcentages respectifs de souches résistantes (nombre supérieur) et de souches sensibles (nombre inférieur). La zone sombre représente toujours les souches résistantes et la zone claire les souches sensibles. Sous le graphique, et correspondant à leur colonne, figure le nom des différentes espèces faisant l'objet de notre étude.

Afin de comparer plus facilement les qualités des divers antibiotiques dont nous avons fait usage, nous les avons regroupés par familles.

a) Famille des Bétalactamines (43) : (graphique n° 5).

— L'activité bactériostatique de la pénicilline G est très inégale d'une espèce à l'autre. Seulement le 1/3 des souches de staphylocoques pathogènes y est sensibles. Par contre elle apparaît comme l'antibiotique le plus actif sur les streptocoques, surtout ceux du groupe A.

— La méthicilline est active sur la moitié des staphylocoques. Son efficacité est nettement inférieure à celle de la pénicilline G sur les streptocoques. Elle lui est égale chez les pneumocoques.

Enfin, la céphalosporine apparaît comme l'antibiotique le plus actif de cette famille.

Le très faible pourcentage des souches résistantes parmi les staphylocoques est très remarquable, voire même exceptionnel (43).

Le seul domaine où son action est inférieure à celle de la pénicilline G est constitué par les streptocoques du groupe A.

b) Famille des Aminosides ou Oligosaccharides (graphique n° 6).

Bien que ces antibiotiques présentent un certain nombre de caractères communs (structure chimique, type et mécanisme d'action), il n'existe pas de résistance croisée absolue entre eux, mais seulement des résistances unilatérales en faveur de la kanamycine et surtout de la gentamycine (151).

— Nous avons noté une très forte proportion de souches résistantes à la streptomycine parmi les germes étudiés. En particulier nous n'avons trouvé que 7 % d'entérocoques et 27 % de streptocoques du groupe A sensibles à cet antibiotique.

Nos résultats sur les staphylocoques (68 % de souches résistantes) sont comparables à ceux de Monnier et Bourse en 1966 (141) et de Rautlin de la Roy et coll. en 1967 (171) mais plus favorables cependant que ceux de Tamalet et coll. en 1966 (4 % des souches sensibles) (194). Nous avons également observé plus de 50 % de souches résistantes chez les pneumocoques.

— Le pourcentage des staphylocoques résistant à la kanamycine est faible. Ainsi, en 1963, Viallier notait 7 % de résistance chez les staphylocoques hospitaliers (211), et en 1968, le pourcentage de nos souches résistantes n'excédait pas 8 %.

Par contre cet antibiotique a une activité limitée sur les streptocoques.

— La gentamycine possède une remarquable activité bactériostatique sur les staphylocoques (1 % de résistants seulement).

En revanche, les streptocoques et les pneumocoques semblent être la " faille " dans le large spectre d'activité de la gentamycine. En effet, nous avons observé plus de 50 % de streptocoques A et 37 % de streptocoques du groupe D résistants à cet antibiotique. Quant aux pneumocoques, 2 sur 11 se sont montrés résistants.

Des résistances unilatérales existent entre les oligosaccharides et la gentamycine, et même entre la kanamycine et la gentamycine ; c'est-à-dire que la résistance à la gentamycine confère la résistance à la kanamycine et aux autres oligosaccharides, mais inversement, la résistance à la kanamycine n'entraîne pas forcément la résistance à la gentamycine (151).

Nos résultats en donnent une nouvelle confirmation.

c) Chloramphénicol et tétracyclines : (graphique n° 7).

Aux doses thérapeutiques, ces deux antibiotiques ne possèdent généralement qu'une activité bactériostatique et non bactéricide.

— Le chloramphénicol reste actif sur la plupart des staphylocoques (151). Pour notre part, nous n'avons observé que 14 % de souches résistantes. Il est également très actif sur les souches de streptocoques A (4 % de résistants) et, à un degré moindre, sur les entérocoques (21 % de résistants), et sur tous les pneumocoques.

— A l'exception des pneumocoques, les tétracyclines ne possèdent actuellement qu'un effet antibactérien limité sur les cocci à Gram positif, en particulier les staphylocoques et les streptocoques D.

La proportion des souches résistantes est importante parmi les streptocoques A.

d) Famille des Macrolides et lincomycine : (graphiques n° 8 et 9).

Il existe, au sein de cette famille, une résistance croisée très marquée. La similitude existant entre les différents graphiques représentatifs de ce groupe est frappante et illustre bien ce phénomène. De même pour la lincomycine, antibiotique voisin des macrolides.

Plus de la moitié des souches de staphylocoques pathogènes sont résistantes. Les pourcentages varient peu (61 % pour l'érythromycine, 53 % pour la spiramycine, la kitasamycine et la lincomycine).

Ces proportions sont peu différentes de celles données par d'autres auteurs (141, 171, 194).

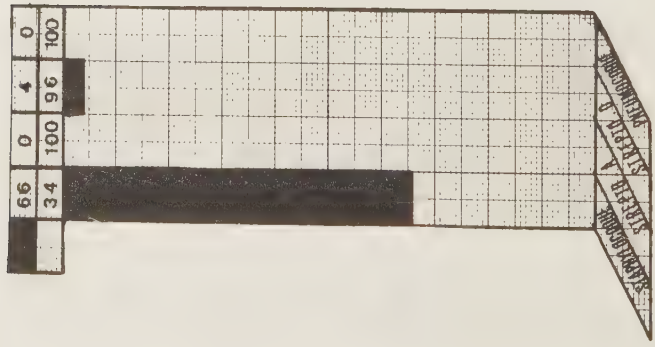
Le pourcentage de streptocoques A résistants est peu important (8 à 12 %). En revanche, l'activité de ces antibiotiques est inconstante sur les streptocoques D (près de la moitié de souches résistantes ; 2 souches résistantes sur 3 pour la lincomycine).

Quant aux pneumocoques, toutes les souches testées se sont révélées sensibles.

e) La novobiocine : (graphique n° 9).

Cet antibiotique à action bactériostatique ne présente pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques. Son utilisation limitée en milieu hospitalier explique qu'il soit demeuré très actif sur la flore pathogène à Gram positif, bien qu'il donne lieu à une résistance microbienne très élevée, d'origine chromosomique (151).

C'est chez les streptocoques A que nous avons relevé le moins fort pourcentage de souches sensibles (88 %).

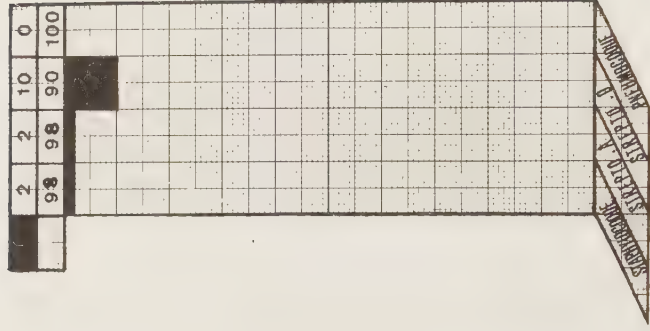


PÉNICILLINE G

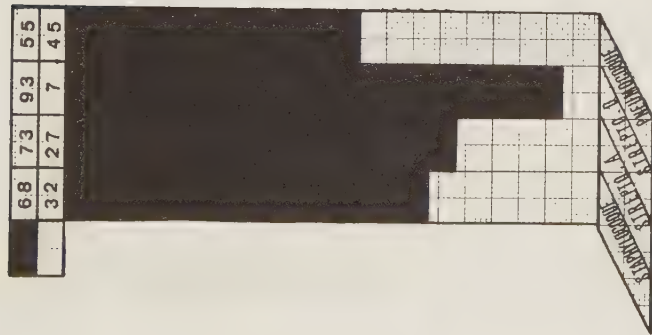


METHICILLINE

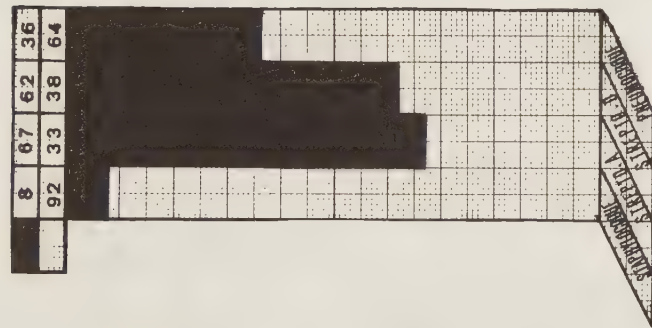
Graphique n° 5



CÉPHALOSPORINE

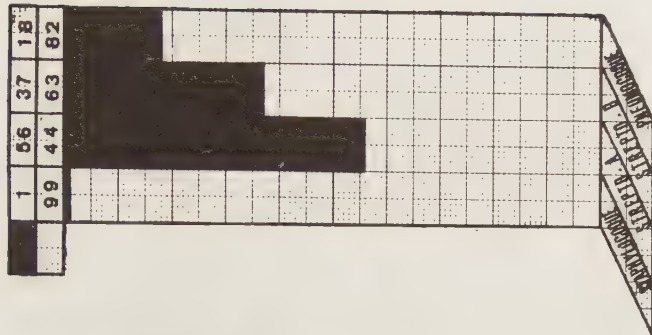


STREPTOMYCINE

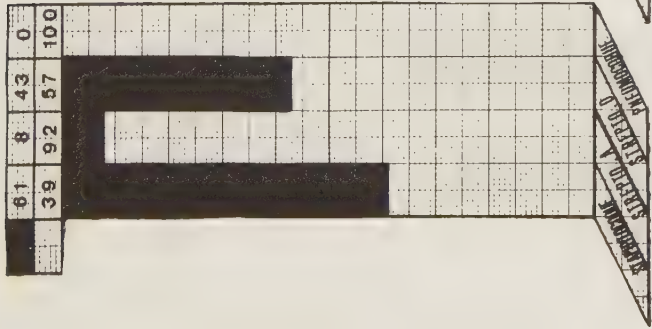


KANAMYCINE

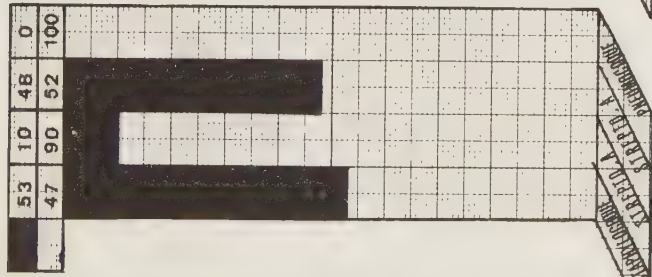
Graphique n° 6



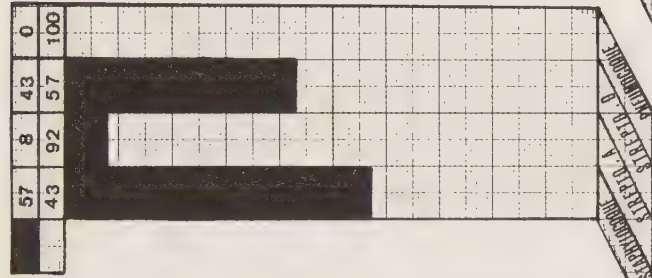
GENTAMYCINE



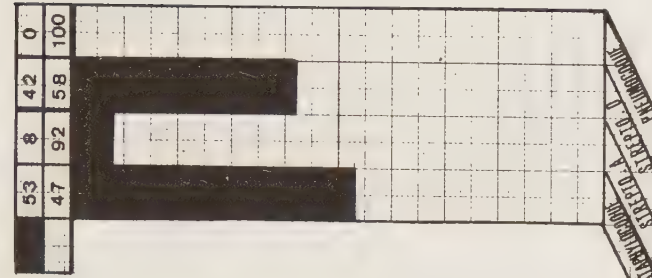
ERYTHROMYCINE



SPIRAMYCINE

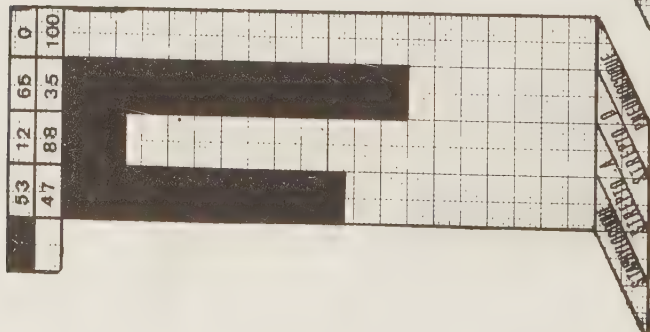


OLEANDOMYCINE

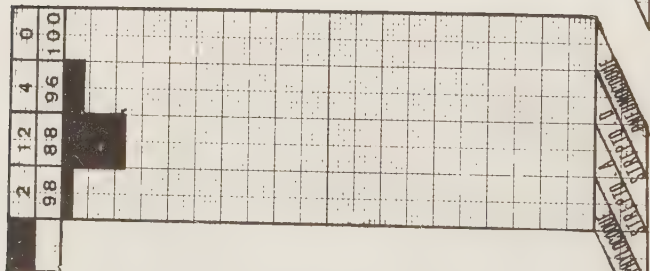


KITASAMYCINE

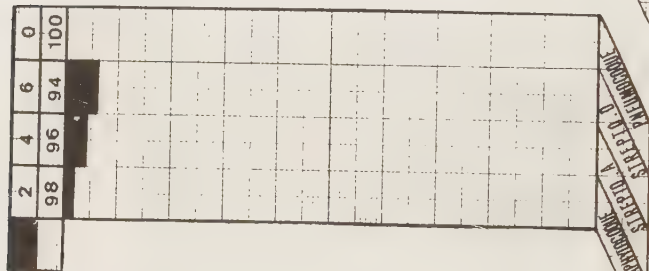
Graphique n° 8



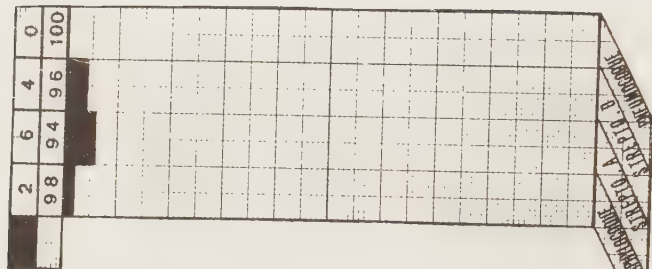
LINCOMYCINE



NOVOBIOCINE

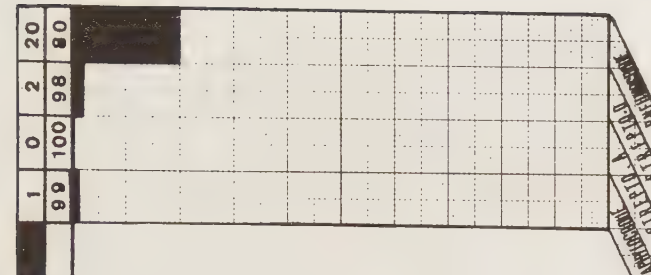
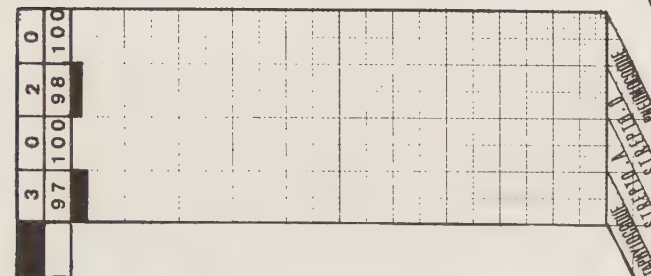
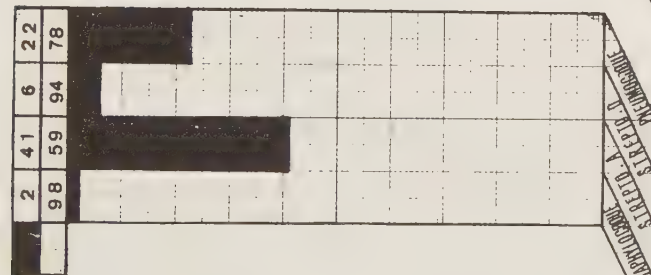


PRISTINAMYCINE



RIFAMYCINE SV

Graphique n° 9



VANCOMYCINE

ACIDE FUCIDIQUE

FURADOÏNE

NIBIOL

Graphique n° 10

f) La pristinamycine : (graphique n° 9).

98 % des staphylocoques, 96 % des streptocoques A, 94 % des entérocoques et tous les pneumocoques sont sensibles à l'action bactériostatique de la pristinamycine. La remarquable régularité d'action " in vitro " de ce produit, qui se maintient au cours des années (101), et son excellente tolérance (102), en ont fait un élément de valeur de l'antibiothérapie, surtout des infections causées par les cocci à Gram positif, et en particulier par les staphylocoques (81).

g) La rifamycine SV (graphique n° 9) (26, 136, 225).

En dépit du fait que la résistance des staphylocoques à la rifamycine apparaisse de façon très rapide " in vitro ", nous avons noté une sensibilité excellente de ces germes et des cocci à Gram positif à son égard.

Ceci est probablement en rapport avec l'utilisation récente de cet antibiotique.

h) Vancomycine, fucidine, furadoïne et nibiol : (graphique n° 10).

Dans l'ensemble, les souches résistantes à ces antibiotiques sont rares. Toutefois l'intérêt de ces substances est diminué par la limitation de leurs indications (151). Il convient cependant de noter le fort pourcentage d'entérocoques et de pneumocoques résistants à l'acide fucidique.

III - DISCUSSION.

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des cocci à Gram positif a fait l'objet de nombreux travaux (22, 62, 96, 98, 139, 142, 161, 162).

Au cours de l'exposé de nos résultats, nous avons déjà mentionné les fréquentes corrélations et les quelques divergences existant entre nos propres résultats et ceux de la littérature récente. Aussi, notre

discussion sera-t-elle essentiellement consacrée aux conséquences pratiques de notre étude, c'est-à-dire aux indications thérapeutiques des différents antibiotiques actifs sur les cocci à Gram positif (21, 28, 191, 196, 208).

1 - Bétalactamines (43).

a) Pénicilline G : (166)

En raison de sa toxicité aiguë très faible, et de son fort pouvoir bactéricide, cet antibiotique demeure encore, à l'heure actuelle, la thérapeutique de choix des infections streptococciques (en particulier à streptocoques A), et pneumococciques (150, 151).

Dans le domaine des infections staphylococciques, son intérêt a certes diminué (129); cependant, 1/3 environ des staphylocoques pathogènes restent sensibles à cet antibiotique qui s'avère alors le plus efficace (151, 173).

b) Méthicilline :

Cet antibiotique, comme toutes les pénicillines non détruites par la pénicillinase, n'a, par rapport à la pénicilline G, qu'un intérêt secondaire dans le traitement des infections à streptocoques, à pneumocoques et à staphylocoques pathogènes non producteurs de pénicillinase (43). Ses indications doivent donc être limitées au seul domaine des infections à staphylocoques producteurs de pénicillinase (150).

Les souches résistantes à la méthicilline sont toutefois nombreuses (45 %), le mécanisme de résistance du staphylocoque pathogène n'étant pas univoque (14, 19, 40).

c) Céphalosporines :

Ces antibiotiques, proches des pénicillines, possèdent une bonne activité antibactérienne sur les staphylocoques producteurs ou non de pénicillinase, et sur les pneumocoques. Leur efficacité est inférieure à

celle de la pénicilline G sur les streptocoques. Leurs indications préférentielles sont donc constituées par les staphylococcémies et les infections urinaires à staphylocoques, en sachant que, d'une part, les risques d'accident allergique auxquels elles exposent sont moins importants que pour les pénicillines (150) et que, d'autre part, il existe un certain degré de résistance croisée entre elles et les pénicillines semi-synthétiques (141).

2 - Les Aminosides:

Les antibiotiques appartenant à ce groupe possèdent une forte activité bactéricide sur les souches qui leur sont sensibles . Leur prescription doit tenir compte de leur toxicité pour la VIIIème paire et le rein.

L'activité varie considérablement d'un produit à l'autre. Tous ont cependant en commun leur faible pouvoir antibactérien sur les streptocoques et les pneumocoques (141, 151).

La streptomycine ne conserve actuellement qu'une faible activité sur les staphylocoques. Elle ne doit donc jouer qu'un rôle d'appoint dans le traitement des infections dues à ces germes.

La kanamycine est encore un bon anti-staphylococcique dont l'emploi est indiqué au cours des infections staphylococciques générales graves (septicémies, pleuropneumopathies du nourrisson) et locales (gastroentérites). Lorsqu'elle est employée par voie parentérale, il faut tenir compte de sa toxicité.

La gentamycine est actuellement l'un des antibiotiques majeurs, tant par l'étendue de son spectre antibactérien, que par sa forte activité bactéricide (214) Sa toxicité est inférieure à celle des autres aminosides (32, 151).

Dans le domaine des cocci à Gram positif, elle apparaît à l'heure actuelle comme l'un des antistaphylococciques les plus efficaces.

Il importe cependant, pour sauvegarder sa situation privilégiée, de ne l'employer qu'au cours des infections graves, dues à un germe présentant une sensibilité exclusive à cet antibiotique. Cette restriction est également valable dans le domaine des infections dues aux bacilles à Gram négatif (133).

3 - Tétracyclines (143) :

Ces antibiotiques ne doivent jouer, à l'heure actuelle, qu'un rôle accessoire dans le traitement des infections dues aux cocci à Gram positif, car leur activité, en général purement bactériostatique, ne s'exerce que sur un nombre limité de souches en dehors des pneumocoques. Dans le cas particulier des infections à streptocoques A, leur efficacité est très inférieure à celle de la pénicilline G.

4 - Chloramphénicol :

Le taux des souches de staphylocoques pathogènes résistant au chloramphénicol s'élève actuellement de façon notable (141).

Le risque, à vrai dire faible, de complications sanguines auxquelles il expose (151), a contribué, dans une large mesure, à en limiter l'emploi, ce qui explique en partie la bonne efficacité qu'il conserve sur les staphylocoques. C'est pourquoi il demeure précieux pour le traitement des staphylococcies, en particulier dans certaines localisations (méningites), en raison de sa bonne diffusion.

5 - Macrolides (219) et Lincomycine (137) :

Au sein de ce groupe très homogène existe une résistance croisée importante (138).

De même, la lincomycine présente un certain degré de résistance croisée avec l'érythromycine, chez certaines souches de staphylocoques (63, 141).

Tous ces antibiotiques possèdent une action essentiellement bactériostatique. Le pourcentage de staphylocoques résistants est de plus en plus élevé (141); de même, le nombre des souches résistantes d'entérocoques augmente sensiblement chaque année (169).

Etant donné leur bonne tolérance, ces antibiotiques sont particulièrement indiqués dans le traitement ambulatoire des staphylococcies bénignes, en particulier des localisations cutanées, respiratoires, et otorhino-pharyngées.

A cause de son taux élevé d'élimination salivaire (67), la spiramycine présente également un intérêt particulier dans la thérapeutique des infections rhino-pharyngées, de même que la kitasamycine (13).

6 - Novobiocine.

Cet antibiotique présente une bonne activité bactériostatique. Son emploi est toutefois limité au traitement des infections staphylococciques résistant aux autres antibiotiques (surtout des infections bénignes récurrentes), car il donne lieu à une résistance microbienne rapide et forte, en un seul échelon (151).

7 - Rifamycine S. V. (59, 60, 78, 105) :

C'est un bon antibiotique bactéricide dont le spectre d'activité embrasse tous les germes à Gram positif (97, 136, 225).

Parfaitement toléré (57, 104), et atteignant une concentration élevée dans les voies biliaires (5), il est administré au cours des infections hépatobiliaires (37, 56). Il est également indiqué dans les septicémies à staphylocoques résistants aux autres antibiotiques, et secondairement dans les infections bronchopulmonaires (15), pleurales (218), et chirurgicales (217) lorsqu'il s'avère nécessaire.

8 - Pristinamycine (7, 81, 99, 101).

Antistaphylococcique récent, la pristinamycine ou pyostacine est certainement à l'heure actuelle, l'un des plus actifs, sinon le plus actif, sur le cocci à Gram positif.

Généralement bien toléré (102), aux taux sanguins stables et efficaces (216) il s'impose sans réserve dans toutes les formes de l'infection staphylococcique : staphylococcies cutanées et pleuro-pulmonaires, infections ORL (9) et urinaires, septicémies (16), ostéomyélites (167), et autres infections à germes Gram positif (streptocoques, entérocoques, pneumocoques).

9 - Vancomycine :

Antibiotique très actif sur les staphylocoques, elle est d'un usage très limité jusqu'à présent.

10 - Antibiotiques de synthèse (151).

- Nitrofuranes : ils sont actifs sur l'ensemble de la flore pathogène à Gram positif. Atteignant une forte concentration dans les urines, ils sont utilisés dans les infections urinaires, et certaines infections intestinales.

- Fucidine : très active sur les staphylocoques, elle l'est moins sur les autres cocci à Gram positif. Elle est utilisée dans les infections staphylococciques bénignes.

- Nitrohydroxyquinoléine : antibiotique utilisé exclusivement dans les infections urinaires, il possède une bonne activité antibactérienne sur les staphylocoques.

CONCLUSION.

Nous avons pu constater l'excellent pouvoir bactériostatique de la rifamycine SV sur les cocci à Gram positif.

Son activité antistaphylococcique a été comparable à celle des céphalosporines, de la gentamycine, de la novobiocine et de la pristinamycine.

Sur les streptocoques du groupe D, elle s'est montrée l'un des antibiotiques les plus actifs avec la pénicilline G, la novobiocine et la pristinamycine.

Ainsi peut-on considérer actuellement la rifamycine SV comme l'un des antibiotiques qui possèdent l'activité antibactérienne la plus marquée sur les germes à Gram positif.

Toutefois, en raison de la résistance très rapide que peuvent développer " in vitro " les staphylocoques à son égard (47), la rifamycine ne doit pas être utilisée seule, mais prescrite en association.

L'étude de ces associations fera l'objet de notre prochain chapitre.

CHAPITRE III

POUVOIR BACTERICIDE DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES A BASE DE RIFAMYCINE SV SUR LES STAPHYLOCOQUES PATHOGENES.

Nous avons pu noter précédemment la remarquable efficacité de la rifamycine SV sur les staphylocoques pathogènes. Toutefois, nous n'avons étudié que son activité bactériostatique ; or chacun s'accorde à reconnaître la nécessité de déterminer l'effet bactéricide des antibiotiques, seuls ou associés, en cas d'infections sévères (149, 189).

D'autre part, la rifamycine SV donne lieu avec une notable fréquence, à une résistance chromosomique rapide par mutation en un seul échelon (31, 39, 151).

L'étude du pouvoir bactéricide de ses associations avec les autres antibiotiques antistaphylococciques nous semble présenter de ce fait un intérêt tout particulier (30).

I - MATERIEL ET METHODES.

Notre étude expérimentale porte sur 55 souches de staphylocoques pathogènes isolés en milieu hospitalier.

Après établissement de leur antibiogramme par la méthode de diffusion en gélose, et en fonction des résultats obtenus, nous avons étudié l'effet bactéricide des différentes associations possibles entre la rifamycine SV d'une part, et les autres antibiotiques actifs sur chacune de ces souches d'autre part.

Cette étude a été réalisée selon la méthode de la " disposition en croix " (52, 133), dérivée du transfert sur cellophane (38).

A - DESCRIPTION DE LA METHODE.

1 - Préparation des bandes de papier buvard imprégnées d'antibiotiques :

On utilise des bandes de papier buvard Canson (200 g/m²), de 50 mm de longueur sur 5 mm de largeur.

Ces bandes sont séchées après avoir été imprégnées à saturation des solutions d'antibiotiques suivantes :

ANTIBIOTIQUE	COULEUR (1)	Concentration mcg/ml	Solubilité	Code
Pénicilline	Vert	50	eau	P
Méthicilline	Vert	1000	eau	M
Streptomycine	Blanc	500	eau	S
Knamycine	Blanc	500	eau	K
Gentamycine	Blanc	500	eau	G
Chloramphénicol	Bleu	1000	alcool	C
Tétracycline	Jaune	200	alcool	T
Erythromycine	Rose	200	alcool	E
Lincomycine	Rose	500	eau	L
Staphylomycine	Jaune	400	alcool	St
Rifamycine SV	Rouge	50	eau	R
Novobiocine	Bleu	100	alcool	No
Bacitracine	Vert	100	eau	B

(1) Correspond à celle des disques de l'Institut Pasteur de Paris.

En employant de telles concentrations, on ne s'expose pas au phénomène gênant de carry-over (42). (On désigne par " carry-over " l'action antibactérienne exercée éventuellement sur les colonies de survivants, après le transfert, par une petite quantité d'antibiotique entraînée sous la cellophane.)

2 - Préparation des boîtes :

On utilise des boîtes de Pétri de 120mm de diamètre. Sur le fond de la boîte et à l'extérieur, on trace au crayon marqueur deux diamètres perpendiculaires.

Puis l'on coule dans cette boîte 50 ml de gélose pour antibiogramme (formule Cassagne ou milieu déshydraté de l'Institut Pasteur de Lille), en ayant soin de déposer au centre de cette boîte, à l'aide d'une pince, un parallélépipède rectangle métallique de 8 x 8 x 10 mm (règle débitée en morceaux). Après solidification de la gélose, on retire le parallélépipède et l'on dispose, suivant les deux diamètres perpendiculaires, 4 bandes de papier buvard imprégnées des différents antibiotiques que l'on désire tester. On fait déborder chaque bande de 1 mm au-dessus du trou carré. Ce dispositif a pour but d'empêcher une diffusion anarchique des antibiotiques, au centre de la boîte et de permettre seulement leur diffusion dans la gélose perpendiculairement aux bandes (53). On réalise de cette façon une association de 2 antibiotiques par quadrant, soit 4 associations par boîte de Pétri.

On laisse diffuser les antibiotiques pendant 24 heures à l'étuve à 37° C.

3 - Préparation des tambours de cellophane :

On emploie de la cellophane spéciale pour dialyse, type 300 PO, de 0,019 mm d'épaisseur et découpée en carrés de 200 x 200 mm. Cette cellophane, une fois humidifiée à chaud, est tendue fortement au moyen de deux bracelets de caoutchouc sur un anneau de verre Pyrex de 100 mm de diamètre et 25 mm de hauteur, dont les tranches sont soigneusement rodées. Le tambour est placé dans un cristallisateur en Pyrex de 125 mm de diamètre et 65 mm de hauteur, la cellophane reposant sur deux épaisseurs de papier filtre imbibé d'eau. La partie supérieure du cristallisateur est recouverte d'un papier d'aluminium. L'ensemble est enveloppé de papier sulfurisé et stérilisé à l'autoclave 20 mn à 120° C. Ce tambour peut être utilisé tant qu'il reste une certaine humidité dans le cristallisateur.

4 - Préparation de la culture. Pose du tambour et ensemencement :

Après la diffusion, on enlève les bandes

de papier buvard et on applique sur la gélose un tambour stérile en prenant soin de ne pas enfermer de bulles d'air sous la cellophane.

L'intérieur du tambour est ensemencé par flottage avec 2 ml environ d'une dilution d'une culture en bouillon du germe à tester de 18 heures. Pour les staphylocoques, on effectue des dilutions au 1/10e ou au 1/20e, exceptionnellement au 1/100e, de manière à obtenir un inoculum de 10^5 à 10^6 germes/ml. L'excès de liquide est soutiré à l'aide d'une pipette Pasteur dont les bords ont été rodés de façon à ne pas endommager la cellophane.

Le tambour est ensuite recouvert d'une feuille de papier filtre et l'ensemble est placé à l'étuve à 37° C pendant 24 heures.

5 - Transfert :

Après ces 24 heures de contact, on note avec précision sur les bracelets de caoutchouc la position des antibiotiques et l'on transfère le tambour sur une seconde boîte de Pétri de 120 mm de diamètre, contenant 50 ml de gélose pour antibiogramme, non imprégnée d'antibiotique.

Après 24 heures de culture à 37° C, on peut observer la croissance éventuelle de colonies de survivants à l'intérieur des quatre zones d'inhibition en équerre produites par les antibiotiques. La densité de ces colonies permet d'apprécier le pouvoir bactéricide des antibiotiques. En outre, les germes survivants donnent une image de l'effet bactéricide des différentes associations.

Une photographie du tambour, réalisée à l'aide d'un agrandisseur photographique modifié de façon à recevoir ces anneaux de verre, permet de conserver un document de l'expérience réalisée.

B - LECTURE DES RESULTATS.

Les effets de l'action bactéricide des différentes associations d'antibiotiques sont classés en trois groupes : indifférence, synergie et antagonisme, étant donnée l'impossibilité, en matière de bactéricide, de différencier l'effet additif de l'effet synergique (41, 49). Chaque antibiotique donne une inhibition linéaire parallèle à la bande de papier. Au croisement des deux bandes, l'angle d'intersection des deux zones d'inhibition traduit l'effet bactéricide de l'association.

Il y a indifférence lorsque chacun des deux antibiotiques d'une association agit pour son propre compte. L'angle de croissance bactérienne est alors un angle droit (cliché n° 1).

Il y a synergie lorsque l'efficacité de chaque antibiotique est potérialisée par l'association. L'effet obtenu est alors supérieur à la somme des effets des antibiotiques isolés (145). Cet effet synergique se traduit, dans la zone où les deux antibiotiques sont actifs, c'est-à-dire au centre de la boîte, par une nette diminution de la densité des survivants. L'angle de croissance bactérienne est donc supérieure à 90° . (cliché n° 2).

Inversement, il y a antagonisme lorsqu'un antibiotique s'avère moins actif au sein de l'association que lorsqu'il est employé seul. L'antagonisme peut s'exercer, soit aux dépens de l'un des antibiotiques, soit aux dépens de l'un et de l'autre (49). Nous parlerons d'antagonisme lorsque l'effet de l'association sera inférieur à celui du plus actif des antibiotiques.

Dans ce dernier cas, l'image de la croissance bactérienne a la forme d'un angle aigu dont le sommet est dirigé vers le point de rencontre des bandes. (cliché n° 3).

STAPHYLOCOQUE PATHOGÈNE SOUCHE D...

RIFAMYCINE S.V. - KANAMYCINE : INDIFFÉRENCE

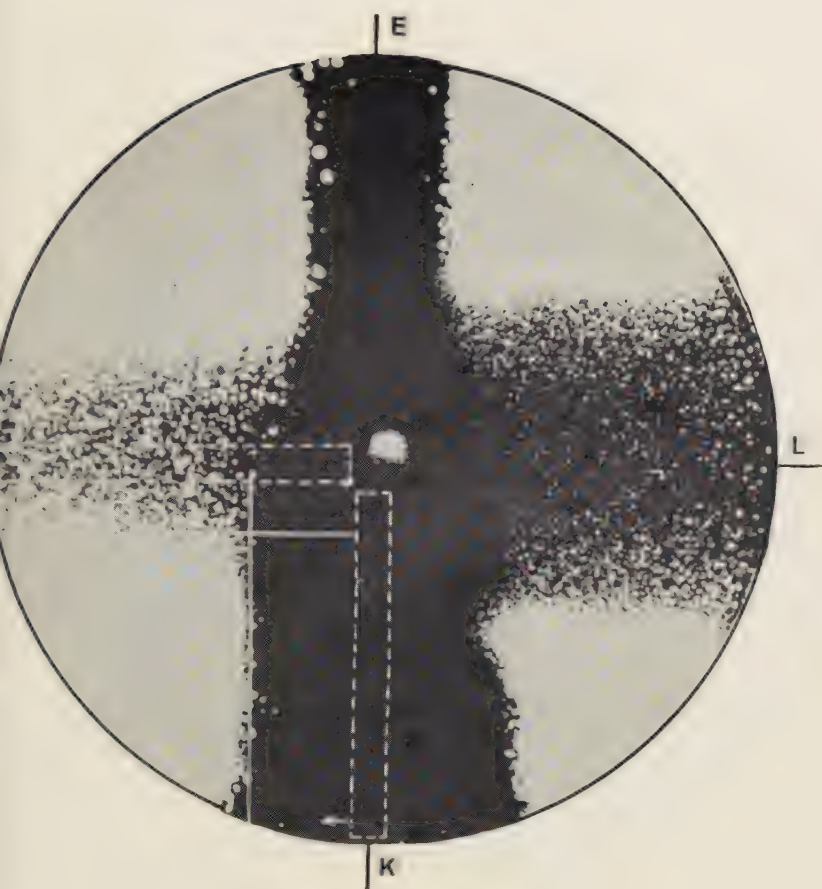


PHOTO N° 1

10 mm

STAPHYLOCOQUE PATHOGENE SOUCHE D...

RIFAMYCINE S.V. - TETRACYCLINE : SYNERGIE

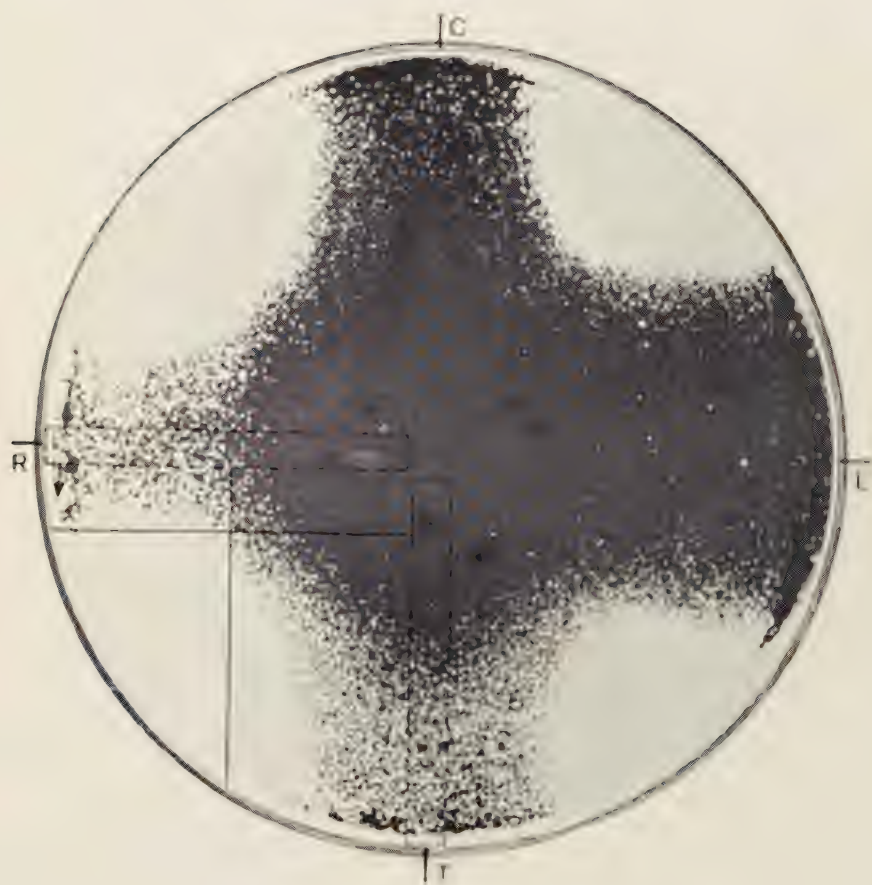


PHOTO N°2

10 mm

STAPHYLOCOQUE PATHOGENE SOUCHE B

RIFAMYCINE S.V. - METHICILLINE : ANTAGONISME

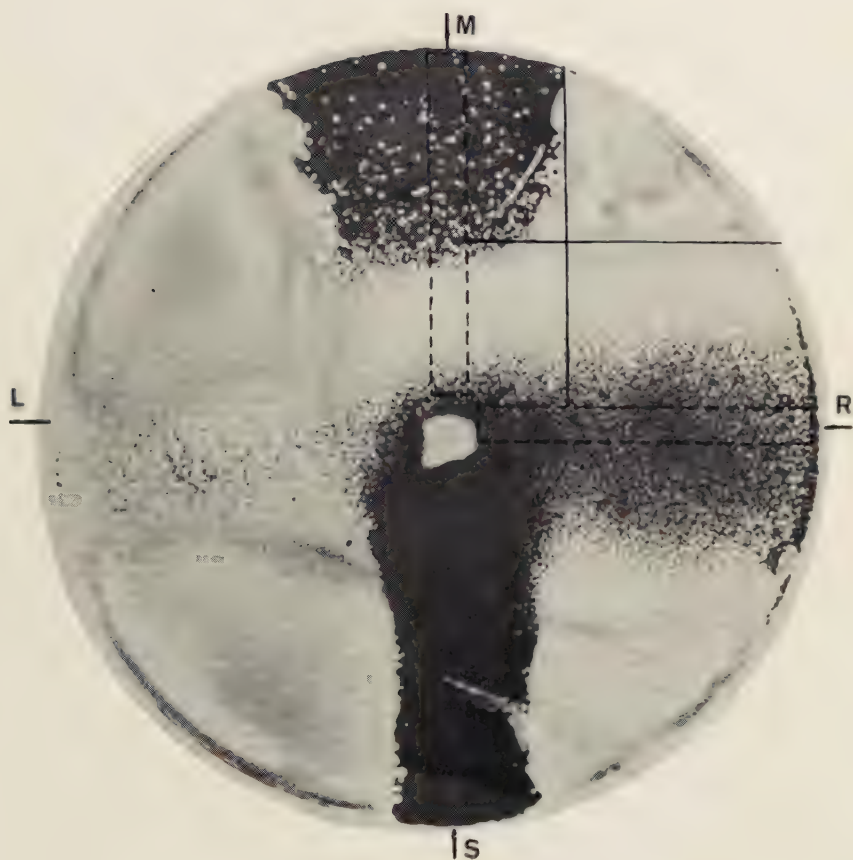


PHOTO N° 3

10 mm

II - RESULTATS.

Les résultats de l'effet bactéricide des associations entre la rifamycine SV et les autres antibiotiques actifs sur les 55 souches ayant servi à notre expérimentation sont rassemblés dans le tableau n° 5.

Au total, nous avons pu réaliser 511 associations dont les résultats figurent globalement sur le tableau n° 6.

Synergies, indifférences et antagonismes y sont désignés respectivement par les lettres S, I et A.

Nous avons obtenu :

- 318 synergies (62 %)
- 163 indifférences (32 %)
- 30 antagonismes (6 %)

Les associations synergiques sont donc très fréquentes (3 sur 5). Par contre, on note le pourcentage très faible des antagonismes.

Nous interpréterons nos résultats, d'une part en fonction de la nature de l'association, d'autre part en fonction de chaque antibiotique.

A - EN FONCTION DE L'ASSOCIATION.

Dans la première colonne du tableau n° 6 figure le pourcentage des souches sur lesquelles il a été possible d'employer chaque association. Les différents pourcentages nous permettent d'apprécier, dans une certaine mesure, les possibilités d'utilisation de chacune des associations en fonction des résultats des antibiogrammes. Ainsi les associations de la rifamycine SV avec K, G, C, St et No sont-elles utilisables pour plus de 80 % des souches.

Par contre, la résistance fréquente des souches de staphylocoques à la pénicilline, à la streptomycine, aux tétracyclines et aux macrolides limite leur usage en association.

TABLEAU N° 5

	P-R	M-R	S-R	K-R	G-R	C-R	T-R	E-R	L-R	St-R	No-R	B-R
AUR	I	I	I		S	S	S		I	S	I	
BAR		S		I	S		I		S	S		
BAR		I	I	A	I	I	S	S	S	I	S	S
BEL			I	A		S	S	S	A		S	S
BIC		A		I	S	S		S	S	S	S	S
BOU	I	I	I	I	I	S	S	S	S	S		
BRU	I	I		I	S	S		I	I	S	S	S
CAM		S	S	I	I	S	S	I	S	S	S	S
CHA	A	A	S		S	S		S	S	S	S	S
CHA		S	S			S		S	S		S	S
DEG		I	I	I	I	S		S	S	S	S	S
DEP		I	I		I	S	S		S	S	I	S
DES	I	I	I	I	I	I	S	I	I	I	I	I
DIN			I	I	I	I		S	S	I	S	I
DUH				S	S	S			S	S	S	I
DUH			S	I	I	S	S	S	I	I	S	I
DUR	S	S	I	I	I	S	S	S	S	S	S	S
FAM					A	S		S	S	S	S	S
FOU	S	S	S	I	I	S	S	S	S	S	S	S
GAR		S	S	S	S	I	S	S	S	S		
GIL	I	I	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S
GIR	A	A	S	I	I	S	S	S	S	A	S	I
HER	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S
LAS		I		I	S	S		I	S	I	I	
LAU		S	I	I	I	S	S	S	S	S	I	
LEL	S	S	I	I	S	S	S	S	S		S	S
MAD			I	S	A	S		S	S	S	S	S

	P-R	M-R	S-R	K-R	G-R	C-R	T-R	E-R	L-R	St-R	No-R	B-R
MAR		I		S		S		S	S		I	I
MAR		S		I	S	S			S	S	S	S
MAR	I	S	A	I	S	I	S	S	S	I	S	S
MAR	A	A		S	S				A	S	S	S
MER		A		S				S	A	I	S	S
MOG		I	I	I	S	S	S	S	I	S	S	S
MON		S		I	I	S			I		S	S
NIC		S	S		S	S	S	S	S	S	I	S
OCT		I	I	I	I	S			S	I	I	I
PER	S	I	I	A	S	I	S	S	S	S	S	S
PES		S	S	I	I	S	S	S	S	I	S	S
POU				S		S			S	S	S	I
PRA		I		I	A	S	A		S	S	S	
PRA		S		S	I	S	S	A	S	S	I	I
PRA	S	S	I	I	I	I	S	S	S	I		
PRO	S		S	S	S	S	S	S	S	I	S	S
ROM				I	S	S			S	S		
ROU				I	S	S		S	S	S	S	
SEY	I	I	I	S	I	A	I	I	I	I		
SOU			I	A	I	I	S	S	S	S	I	S
SPI	S	S	I	I	I	S	S	I	I	A		
TAC	S	S		I	S	S			I	S	S	S
THO		A	I	I	I	S			I	A	S	S
IIF	I	I	I	I	A	S		S	S		S	S
TRE	S	S		A	S	S		S	S	S	S	S
VER	I	I		I		S	S	S	S		S	
ZDO		I	I	I		S		S	S			
ZOR	S	S	A	A		I	I	S	I			

Associations	Nombre d'associations		S		I		A	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
R-P	23	42	11	48	9	39	3	13
R-M	44	80	20	45	18	41	6	14
R-S	36	65	12	33	22	61	2	6
R-K	49	89	10	20	33	68	6	12
R-G	47	85	22	47	21	45	4	8
R-C	52	95	42	81	9	17	1	2
R-T	31	58	27	87	3	10	1	3
R-E	42	76	35	83	6	15	1	2
R-L	55	100	41	74	11	20	3	6
R-St	46	84	31	67	12	26	3	7
R-No	46	84	36	78	10	22	0	
R-B	40	74	31	78	9	22	0	
TOTAUX	511		318	62	163	32	30	6

TABLEAU N° 6

Nous devons noter que les souches que nous avons utilisées avaient été sélectionnées antérieurement en vue d'une étude sur l'action bactéricide des associations d'antibiotiques à base de lincomycine. Ceci explique l'extrême sensibilité à l'égard de cet antibiotique qui, dans la réalité, n'agit actuellement que sur 50 à 60 % environ des staphylocoques (53 % lors de notre étude).

B - EN FONCTION DE L'ANTIBIOTIQUE.

Nous reprendrons la classification habituelle des antibiotiques par familles (151).

1 - Pénicillines :

L'effet défavorable de l'association rifamycine SV - pénicilline est particulièrement frappant : 12 % d'antagonismes, soit une fréquence double de la fréquence moyenne dans l'ensemble de notre expérimentation.

De plus, nous avons observé moins de 50 % de synergies.

2 - Aminosides :

Les associations entre des antibiotiques et la rifamycine sont le plus souvent indifférentes, parfois synergiques. Il existe toutefois quelques antagonismes avec la kanamycine et à un moindre degré, avec la gentamycine.

3 - Chloramphénicol, tétracyclines :

L'utilisation de ces antibiotiques bactériostatiques en association avec la rifamycine SV nous semble très intéressante : nous avons obtenu plus de 75 % de synergies.

4 - Macrolides :

Aussi bien avec l'érythromycine qu'avec la lincomycine, les synergies sont fréquentes. Les pourcentages obtenus sont proches de ceux observés avec le chloramphénicol et la tétracycline.

5 - Synergistines :

La proportion des différents effets obtenus en associant rifamycine SV et virgimycine est voisine de la moyenne de notre expérimentation.

6 - Novobiocine :

Le pourcentage des synergies est très élevé. Nous n'avons trouvé aucun antagonisme.

7 - Bacitracine :

Les résultats sont analogues à ceux obtenus avec l'antibiotique précédent.

III - DISCUSSION .

A - COMPARAISON DES RESULTATS.

Dans l'ensemble, nos résultats expérimentaux sont en corrélation avec ceux d'autres auteurs :

L'effet antagoniste de la rifamycine SV sur l'action bactéricide des pénicillines a déjà été signalé (44, 144). Il en est de même pour les fréquentes synergies que donne cet antibiotique avec les tétracyclines (44, 145), les macrolides (44, 145), la lincomycine (44, 54), la novobiocine (44) et le chloramphénicol (44, 128, 145).

Pour ces mêmes auteurs enfin, les associations entre la rifamycine SV et les aminosides donnent le plus souvent lieu à une indifférence (44, 145).

Le comportement de la rifamycine SV au sein des associations d'antibiotiques apparaît donc le plus souvent comme très favorable.

B - CONSEQUENCES PRATIQUES.

Les infections aiguës à localisations multiples et les septicémies à staphylocoques sont dues bien

souvent à des souches multirésistantes. Leur traitement est difficile et exige un choix particulièrement attentif des antibiotiques. Les associations à base de rifamycine SV semblent pouvoir être utilisées avec succès dans les cas graves (44).

En fonction des résultats de l'étude in vitro, on choisit, dans la mesure du possible, une association hautement bactéricide donnant une synergie bien nette. Sinon, on doit préférer une indifférence entre deux antibiotiques bactéricides à une association synergique insuffisamment efficace (52).

Dans le choix de l'antibiotique à associer à la rifamycine SV, on doit tenir compte également de sa toxicité, de sa liaison aux protéines plasmatiques, de son mode d'élimination dans l'organisme et des probabilités d'apparition d'une résistance bactérienne (149, 151).

L'utilisation de ces associations ne devra pas être systématique. Une telle antibiothérapie pourra être entreprise dans le but :

- d'obtenir une synergie bactéricide (1, 149).
- de limiter les risques d'une résistance bactérienne auxquels on s'expose tout particulièrement en employant la rifamycine SV, la novobiocine, la streptomycine et l'érythromycine. Ces antibiotiques, en effet, donnent lieu à une résistance rapide " in vitro " par mutation en un seul échelon (25, 149).
- de diminuer la toxicité d'un antibiotique, cette indication devant toutefois rester exceptionnelle (149).
- d'élargir le spectre d'action antibiotique dans le cadre plus général des infections plurimicrobiennes.

Nous rappellerons que l'association de la rifamycine SV s'est avérée particulièrement intéressante avec la plupart des antibiotiques utilisés, à l'exception des pénicillines, avec lesquelles existe le danger de créer un antagonisme, et, à un moindre degré, des aminosides.

En résumé nous pouvons dire que les associations de la rifamycine SV avec le chloramphénicol, les tétracyclines, les macrolides, la lincomycine et la novobiocine manifestent une nette tendance à donner d'importantes synergies.

Les associations rifamycine SV - amino-sides donnent le plus souvent lieu à une indifférence.

Enfin, nous observons, avec une fréquence non négligeable, un effet antagoniste de la rifamycine SV sur l'action bactéricide des pénicillines.

CHAPITRE IV

MECANISME D'ACTION DE LA RIFAMYCINE SV AU SEIN DES ASSOCIATIONS

En fonction des connaissances actuelles sur le mécanisme d'action des antibiotiques, nous nous proposons de formuler quelques hypothèses pour expliquer certains résultats de notre étude expérimentale sur l'effet bactéricide des associations d'antibiotiques à base de rifamycine SV.

Auparavant, nous rappellerons le mode d'action des différents antibiotiques que nous avons utilisés lors de cette étude.

I - RAPPEL DU MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES.

Certains mécanismes sont bien connus, d'autres ne le sont que partiellement. De nombreuses inconnues subsistent encore justifiant les recherches actuelles.

Les substances antibiotiques peuvent être classées en trois groupes principaux selon que leur action s'exerce :

- au niveau de la paroi bactérienne
- à l'égard de la membrane cytoplasmique

- sur la biosynthèse des protéines et des acides nucléiques.

Cette classification n'a cependant rien d'absolu, la plupart des antibiotiques paraissant agir sur les bactéries selon plusieurs processus (86).

A - ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHÈSE DE LA PAROI BACTÉRIENNE.

La paroi bactérienne est constituée de plusieurs polymères complexes, dont le mucopeptide, présent en forte proportion dans la paroi des bactéries à Gram positif (68).

- la synthèse du mucopeptide pariétal a pour point de départ l'uridine diphospho-acétyl-glucosamine et l'uridine diphospho-acétyl-muramyl-pentapeptide (165). Ces deux substances sont élaborées dans le cytoplasme de la cellule. A ce niveau interviennent deux enzymes : l'alanine racémase et la D-alanyl D-alanine synthétase (188).

- la deuxième étape de cette synthèse correspond à la polymérisation du mucopeptide à partir de ses deux précurseurs et à son transfert jusqu'à la paroi bactérienne (188).

- le stade final consiste en la fermeture des ponts pentaglycine liant les unes aux autres les chaînes polysaccharidiques du mucopeptide, ceci par une réaction de transpeptidation avec départ concomittant de la D-alanine terminale (111, 188).

La bacitracine agit au niveau de la seconde étape de la synthèse pariétale, avant la traversée de la membrane cytoplasmique par les molécules mucopeptidiques synthétisées dans le cytoplasme. En outre, cet antibiotique agirait sur la perméabilité de la membrane (111).

Les pénicillines, les céphalosporines et la novobiocine inhibent le dernier stade de cette synthèse : la réaction de transpeptidation.

Action des pénicillines sur la paroi :

Trois phénomènes relatifs à l'action de la pénicilline sur les cellules bactériennes ont été mis en évidence dès les premiers travaux réalisés avec cet antibiotique (111).

- l'effet bactéricide de la pénicilline ne se manifeste que sur les cellules en voie de multiplication active (151).
- son action sur de telles bactéries conduit à la formation de cellules anormales chez lesquelles les fonctions vitales sont progressivement détruites jusqu'à apparition de la lyse.
- en présence de concentrations sub-bactériostatiques de pénicilline apparaissent des formes cellulaires géantes, plurinuclées, résultant d'une absence de division par scissiparité.

L'inhibition de la synthèse du mucopeptide pariétal par les pénicillines entraîne l'accumulation du nucléotide de Park dans le cytoplasme bactérien (151, 165).

D'autre part, cette altération de l'intégrité de la paroi conduit à l'apparition de bactéries osmo-sensibles, lysées en milieu hypotonique (111).

Les pénicillines entravent la synthèse pariétale en inhibant la réaction de transpeptidation. L'antibiotique bloque l'action de la transpeptidase par analogie stérique avec la D-alanine D-alanine, substrat normal de cet enzyme.

B - ANTIBIOTIQUES DONT L'ACTION RESULTE D'UNE ATTEINTE DE LA MEMBRANE CYTO- PLASMIQUE :

La membrane joue le rôle de barrière osmotique. A son niveau se situent les perméases qui commandent la pénétration des antibiotiques dans la cellule. Elle est également le lieu de synthèse de composants cytoplasmiques. Elle intervient encore dans les

phénomènes d'oxydo-réduction et dans la division cellulaire. Certains antibiotiques exercent une action directe et rapide sur la membrane cytoplasmique. D'autres n'agissent que plus lentement, en inhibant la synthèse de certains de ses constituants.

La novobiocine et les aminosides (92) affectent la synthèse de la membrane. La libération des constituants cellulaires s'effectue progressivement sous l'action de ces antibiotiques.

Nous ferons une remarque concernant l'action de la streptomycine : l'addition simultanée de chloramphénicol au milieu de culture empêche la streptomycine d'exercer son effet bactéricide. Si, par contre, le chloramphénicol est ajouté après la streptomycine, l'action de cette dernière substance n'est pas entravée (111). La pénétration de la streptomycine dans le cytoplasme de la bactérie nécessite l'intervention d'une perméase induite (93), or le chloramphénicol est un inhibiteur de la synthèse protéique. Il est donc susceptible de s'opposer à la synthèse de la perméase, et par là, à la pénétration de la streptomycine dans la bactérie.

Lorsque l'inhibition de la synthèse des protéines par le chloramphénicol intervient avant l'élaboration par la bactérie de la perméase qui permet la pénétration de la streptomycine, on observerait un antagonisme entre ces deux antibiotiques. Par contre, lorsque le second phénomène se produit plus rapidement que le premier, il se produirait une synergie. Il semble que l'on puisse distinguer deux étapes dans la fixation de la streptomycine sur les bactéries : dans un premier temps, très rapide, l'antibiotique se fixerait sur un premier accepteur ; dans un second temps, plus lent, il formerait un complexe avec un accepteur intracellulaire avant d'exercer son activité bactéricide (111).

C - ANTIBIOTIQUES AGISSANT AU NIVEAU DES
RIBOSOMES BACTERIENS (224), SUR LES
SYNTHESES NUCLEIQUE ET PROTEIQUE :

a - Antibiotiques inhibant la synthèse des protéi-
nes (220) :

Les aminosides agissent au niveau des sous-unités 30 S du ribosome. D'autres antibiotiques comme le chloramphénicol, les macrolides et les synergistines, agissent au niveau des sous-unités 50 S. Les tétracyclines, elles, se fixent à la fois sur les sous-unités 30 S et 50 S.

- Aminosides :

Parmi ceux que nous avons utilisés, la streptomycine est celui dont le mécanisme d'action est le mieux connu. La kanamycine et la gentamycine agissent de façon analogue (32, 134, 224). Ils se fixent tous sur l'ARN messager au niveau de la particule 30 S, et déforment le complexe ribosome-ARN messager. Ceci entraîne une erreur de lecture de l'ARN messager par l'ARN de transfert et la production de protéines aberrantes, inactives, ne correspondant pas aux protéines vitales (95).

La mutation d'une souche streptomycino-sensible vers une souche résistante serait due à un changement de structure du ribosome au niveau de la sous-unité 30 S. L'antibiotique pourrait encore se fixer, mais ne provoquerait plus la déformation du complexe ribosome-ARN messager (111).

- Chloramphénicol (205, 227) :

Cet antibiotique se fixe au niveau des sous-unités 50 S des ribosomes bactériens. Il interfère avec les propriétés de l'ARN messager par un effet isotérique.

Il semble que le chloramphénicol inhibe la croissance de la chaîne peptidique sur le ribosome, affectant de ce fait la formation du polypeptide plutôt

que celle des molécules protéiniques (88). La résistance d'une souche pourrait s'expliquer, soit par une mauvaise pénétration de l'antibiotique à travers la membrane, soit par l'absence de site de fixation sur les ribosomes, soit encore par la structure des ribosomes ; les systèmes sensibles possèdent des ribosomes 70 S, tandis que l'on trouve des ribosomes 80 S dans les systèmes résistants (111).

- Tétracyclines (70) :

Plusieurs mécanismes d'action ont été suggérés pour expliquer le pouvoir antibactérien des tétracyclines.

Outre leur action inhibitrice sur la synthèse des protéines, ces antibiotiques se comporteraient, dans certaines circonstances, comme des chélateurs de l'ion Mg^{++} , inhibant les réactions oxydatives (109).

A de très fortes concentrations, et dans des conditions particulières, les tétracyclines pourraient aussi inhiber la synthèse du mucopeptide pariétal (111).

Cependant l'inhibition de la synthèse protéique représente leur mécanisme d'action essentiel (109, 111). Leur fixation sur les ribosomes s'effectue à la fois sur les sous-unités 30 S et 50 S, avec une nette prédominance toutefois pour la sous-unités 30 S (224). Le mécanisme exact par lequel les tétracyclines inhibent la synthèse protéique reste encore imprécis, les résultats obtenus à ce sujet étant le plus souvent contradictoires. Ces substances sembleraient empêcher l'incorporation d'un acide aminé au peptide en formation, peut-être en inhibant la fixation du complexe acide aminé - ARN de transfert sur le ribosome (111).

L'apparition de souches résistantes semble due, le plus souvent, soit à une modification de la perméabilité cellulaire à l'antibiotique, soit à une inactivation enzymatique (224).

- Macrolides :

L'action inhibitrice des macrolides sur la synthèse protéique s'effectue au niveau de la sous-unité 50 S du ribosome. Leur mode d'action est proche de celui du chloramphénicol. Dans les systèmes acellulaires, ils s'opposent à l'incorporation d'un acide aminé, dirigée par un ARN messager synthétique, dans le peptide en formation sur le ribosome. Ainsi, l'érythromycine inhibe-t-elle l'incorporation de la phénylalanine dirigée par l'acide polyuridylique (111). Les différents macrolides ne présentent pas le même mécanisme d'inhibition de l'incorporation de l'acide aminé dans les systèmes acellulaires, et il se peut qu'ils n'aient pas tous exactement le même site d'action sur les ribosomes (86). La résistance ou la sensibilité bactérienne à l'érythromycine semble être une propriété des ribosomes contrôlée génétiquement. Les organismes résistants sont perméables à l'antibiotique (86).

- Lincomycine :

Le site d'action de cet antibiotique est la sous-unité 50 S du ribosome. Dans les systèmes acellulaires, la lincomycine inhibe la fixation du complexe phénylalanine-ARN de transfert sur le ribosome ARN messager (86).

- Synergistines :

Ces antibiotiques sont formés de deux composants dont l'un (A) agit au niveau du ribosome, et l'autre (B) au niveau de la synthèse nucléique. (151, 206). Les antibiotiques du groupe A sont des inhibiteurs de la synthèse protéique et se fixent sur la sous-unité 50 S ribosomale. Leur action principale est d'empêcher la libération des peptides en formation sur les ribosomes. Les antibiotiques du groupe B, en plus d'une action inhibitrice sur la synthèse protéique, exercent aussi un effet inhibiteur sur les synthèses nucléique et pariétale.

Les antibiotiques du groupe A manifestent une nette synergie avec ceux du groupe B. Les synergistines agissent donc à la fois sur la synthèse protéique, sur la synthèse des acides nucléiques et sur la synthèse de la paroi bactérienne.

b - Antibiotiques agissant par inhibition de la
synthèse nucléique :

Ils peuvent se fixer sur les molécules d'acides nucléiques à différents stades de la transcription du code génétique.

La novobiocine agit au stade de la transcription de l'ADN en ARN. Elle se combine avec une molécule fille d'ADN et bloque l'action des polymérases, inhibant ainsi la synthèse des ARN correspondants, en particulier de l'ARN messager. Cet antibiotique exerce aussi une action inhibitrice sur la synthèse protéique.

Nous ne reviendrons pas sur le mécanisme d'action de la rifamycine SV, largement exposé dans notre premier chapitre. Rappelons seulement qu'elle inhibe, d'une part la synthèse protéique au niveau des ribosomes (34, 72), d'autre part la réplication des ARN par blocage de l'ARN polymérase (89, 108, 226).

II - TENTATIVE D'EXPLICATION DE QUELQUES RE-
SULTATS DE NOTRE ETUDE EXPERIMENTALE :
HYPOTHESES SUR LE MECANISME D'ACTION DES
ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES A BASE DE RI-
FAMYCINE SV :

En utilisant les notions que nous venons de rappeler sur le mécanisme d'action des antibiotiques, il nous paraît intéressant de tenter d'expliquer certains résultats de notre étude expérimentale sur l'effet bactéricide des associations de rifamycine SV avec d'autres antibiotiques. Bien que certains points restent encore à préciser dans ce domaine, un certain nombre de faits semblent acquis et quelques explications nous paraissent plausibles.

A - ANTAGONISMES :

L'éventualité d'un effet antagoniste de la rifamycine SV sur l'action bactéricide des pénicillines est maintenant reconnue.

Les pénicillines inhibent la synthèse du glycopeptide pariétal. Elles n'ont d'effet que sur les cellules en phase de multiplication (68, 111). Les antagonismes que nous avons observés à plusieurs reprises pourraient être en rapport avec le fait que, en inhibant la multiplication bactérienne, la rifamycine SV empêche les pénicillines d'interférer avec la synthèse de la paroi (44).

En ce qui concerne les quelques antagonismes observés entre la rifamycine SV et les aminosides, peut-être pourrait-on avancer une explication analogue à celle de l'effet antagoniste du chloramphénicol sur l'action de la streptomycine : la rifamycine SV est un inhibiteur de la synthèse protéique. Elle pourrait donc empêcher la synthèse des perméases nécessaires à la pénétration des aminosides dans la bactérie.

B - SYNERGIES :

En ce qui concerne les nombreuses synergies observées parmi les associations entre la rifamycine SV d'une part, et des antibiotiques bactériostatiques dont le site d'action se situe au niveau du ribosome d'autre part (tétracyclines, chloramphénicol, macrolides, lincomycine), elles pourraient être dues à une complémentarité des mécanismes d'action. La rifamycine SV, possédant la propriété de bloquer la synthèse des acides nucléiques en empêchant la transcription, compléterait l'action des autres antibiotiques cités qui, eux inhibent la synthèse des protéines en agissant au niveau des ribosomes. L'association de ces deux mécanismes d'action serait en cela comparable à ce qui se passe dans le cas des synergistines, formées de deux composants dont l'un agit au niveau de la synthèse des acides nucléiques et l'autre au niveau du ribosome.

Par ailleurs, compte tenu du fait que l'antagonisme entre la rifamycine SV et ces antibiotiques semble exceptionnel, ceci nous conduit à penser que, quel qu'il soit, le mécanisme d'action de la rifamycine SV au niveau du ribosome n'interfère pas avec celui des autres antibiotiques possédant le même site d'action.

Le mécanisme intime d'activité de la plupart des antibiotiques reste encore à préciser. Ce n'est que lorsque les différents échelons du métabolisme bactérien seront parfaitement connus qu'il sera possible de situer de façon certaine les actions spécifiques de chacun des antibiotiques. Il s'agit là d'une question très complexe, en raison des multiples réactions susceptibles de s'exercer simultanément ou successivement.

En ce qui concerne plus particulièrement le mécanisme d'action de la rifamycine SV, de nombreux points restent encore obscurs à l'heure actuelle. Par conséquent, les idées que nous venons d'exposer, à propos de l'interférence de la rifamycine SV sur le mécanisme d'action d'autres antibiotiques antistaphylococciques, ne peuvent être que de simples hypothèses, appelées à être confirmées ou infirmées lorsque les connaissances auront progressé dans ce domaine.

CONCLUSIONS

La rifamycine SV est un antibiotique remarquable à plusieurs titres :

- Elle possède une activité antibactérienne très élevée sur les bacilles et les cocci à Gram positif, notamment sur les staphylocoques, germes fréquemment isolés dans de nombreux états infectieux et de sensibilité variable aux différents antibiotiques. Elle s'avère également très efficace contre " *Mycobacterium tuberculosis* ", principalement dans les cas de tuberculose pulmonaire. Son activité contre les bacilles à Gram négatif est nettement plus faible, mais intéressante lorsqu'elle est employée par voie locale. Il s'agit d'un antibiotique bactéricide, actif le plus souvent à des concentrations extrêmement basses. Elle ne présente aucune résistance croisée avec les autres antibiotiques.

Éliminée presque entièrement par la bile, la rifamycine SV représente un traitement particulièrement efficace des infections des voies biliaires, quelque soit le germe en cause. Elle est très bien tolérée par l'organisme et pratiquement dépourvue de toxicité.

- Nous avons pu tester, lors de ce travail, son importante activité bactériostatique sur les cocci à Gram positif. Rappelons que sur 854 souches testées, nous n'avons relevé que 2 % de résistance parmi les staphylocoques, 6 % parmi les streptocoques du groupe A et 4 % parmi les streptocoques du groupe D. Ces chiffres nous ont amené à juger l'activité antistaphylococcique de la rifamycine SV comparable à celle des céphalosporines, de la

gentamycine et de la pristinamycine, et son action sur les streptocoques du groupe D à celle de la pénicilline G ou encore de la pristinamycine.

- D'autre part, les résultats de notre expérimentation rendent compte du comportement très favorable de la rifamycine SV au sein des associations d'antibiotiques : associée au chloramphénicol, aux tétracyclines, à l'érythromycine, à la lincomycine et aux synergistines, la rifamycine SV donne le plus souvent un effet bactéricide nettement synergique. Les antagonismes sont exceptionnels, assez fréquents toutefois avec les pénicillines et, à un degré moindre, avec les aminosides.

En raison de la rapidité avec laquelle peut se développer la résistance des staphylocoques dorés à la rifamycine SV, il paraît nécessaire de l'associer à un autre antistaphylococcique dans le traitement des cas sévères. Ce procédé permet probablement de retarder l'apparition d'une résistance, et d'améliorer du même coup les résultats thérapeutiques.

- Nous avons tenté d'expliquer le comportement apparemment très favorable de la rifamycine SV en association avec les autres antibiotiques, par les particularités de son mécanisme d'action. En bloquant la synthèse des acides nucléiques, elle semble compléter l'action des antibiotiques bactériostatiques agissant au niveau du ribosome. Il en résulterait un mécanisme d'action analogue à celui des synergistines. En outre, elle agit elle-même au niveau du ribosome bactérien, mais ne semble pas entrer en compétition avec les antibiotiques possédant le même site d'action, puisque les antagonismes sont exceptionnels.

Ses nombreuses qualités font que la rifamycine SV mérite, à notre sens, de tenir une place importante dans l'antibiothérapie actuelle. Très efficace dans le traitement des infections locales, elle n'est qu'exceptionnellement utilisée par la voie générale en raison de son élimination trop rapide de l'organisme. Il serait donc souhaitable de voir apparaître des formes retard assurant la permanence de concentrations sanguines suffisantes. La rifamycine SV pourrait alors trouver des applications thérapeutiques plus étendues.

Vu, le Président de Thèse

le 7 septembre 1970

R. VAURS

Vu, le 8 septembre 1970

Le Doyen

G. MEYNIEL

Vu et Permis d'Imprimer

N° Ph 8/70

Clermont-Ferrand le 8 septembre 1970

Le Doyen

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ACAR J. F. -
Les associations d'antibiotiques.
Concours méd., 1967, 89, 1647-1656.
- 2 - ACAR J. F. et GALLET J. P. -
Aspect de la résistance des staphylocoques et
traitement des staphylococcies.
Rev. méd., Paris, 1965, 63, 143-148.
- 3 - ACOCELLA G., BARONI G. C. et MUSCHIO R. -
Assorbimento ed eliminazione della rifamicina
SV somministrata per via I. M.
Mal. infett., 1962, 14, 552.
- 4 - ACOCELLA G. et MUSCHIO R. -
Dimostrazione dell'esistenza, nell'uomo, di un
circolo entero-epatico della rifamicina SV.
Rif. med., 1961, 75, 1490.
- 5 - ACOCELLA G. et SCHIATTI P. -
Maximal biliary excretion and distribution of
rifamycin SV administered by infusion in the
rat.
Chem. Basel, 1964-1965, 9, 176-182.
- 6 - ALBORES J. M., FRANCHINO J. C., KOFMAN I.
et CARUSO E. -
Aislamiento de cepas de Staphylococcus aureus
in portadores y medio ambiente hospitalario y
estudio de su sensibilidad a diversos antibioticos c
con especial referencia a la rifamicina SV.
Chem. Basel, 1963, 7, 259-268.

- 7 - ALISON M. et PUGEAUT R. -
Expérience clinique de la pristinamycine en
pédiatrie.
Lyon méd., 1964, 211, 849-869.
- 8 - ANSHEL R. -
Auwendung med wirkung des neuen antibiotikuns
rifamycin SV.
Wien. med. Wschr., 1965, 115, 197 - 202.
- 9 - APPAIX, BORROT Y., VIDAL A., DEMAR F.
et CAGNOL Cl. -
La Pyostacine en O.R.L.
Sud méd. chir., 1968.
- 10 - ARIAS VALLEJO E. et MARCOS PEREZ V.M. (de)
Consideraciones sobre quince casos de colecisti-
tis crónicas agudizadas, tratadas con rifamicina
SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 457-460.
- 11 - ATLAN G. -
La résistance des bactéries aux antibiotiques
(à propos de 3 500 souches bactériennes récem-
ment isolés dans deux hôpitaux parisiens).
Thèse méd., Paris, 1968.
- 12 - BARIGAZZI P.D., BIANCO A., GENTA V. et
GIANNICE G. -
La nostra esperienza con rifamicina SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 595-597.
- 13 - BARRE M. J. -
Etude clinique de la kitasamycine en pédiatrie.
Gaz. méd. Fr., 1965, 72, 380-383.
- 14 - BARRETT F., Mc GEHEE et MAXWELL FINLAND -
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at
Boston City Hospital.
New Engl. J. Med., 1968, 279, 441-448.
- 15 - BARROS L. C. (de) et SANTOS RODRIGUES
F. (dos).
Rifamicina SV nas pneumopatas inespecificas.
Hospital, Bras., 1964, 65, 93-100.

- 16 - BASTIN R., LAPRESLE Cl. et coll. -
Les indications de la pristinamycine dans le traitement des septicémies staphylococciques.
In Séminaire international consacré à l'antibiothérapie antistaphylococcique par la pristinamycine, Paris, Théo Brugière (Ed.), 1967, 162-191.
- 17 - BECCARI E. -
Eliminazione biliare della rifamicina SV in rapporto con la via di somministrazione.
Chem., Basel, 1963, 7, 388-399.
- 18 - BENALET F. -
Staphylocoque et antibiotiques. Point de vue du laboratoire de recherche.
In 1er colloque européen sur l'hospitalisme : les contaminations intra-hospitalières par le staphylocoque et l'antibiothérapie antistaphylococcique, Paris, Maison de la chimie (Ed.), 1966, 221.
- 19 - BENNER E. H. et KAYSER F. H. -
Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Lancet, 1968, 11, 741-747.
- 20 - BERGAMINI N. et FOWST G. -
Rifamycin SV. A review.
Arzneimittel Forsch., Dtsch., 1965, 15, 951-1002.
- 21 - BERTOYE A., BERTRAND J. L. et WOHRLE R. -
Etat actuel des endocardites bactériennes et de leur traitement.
Rev. Prat., 1969, 19, 1975.
- 22 - BERTRAND A. et POURQUIER M. -
Comportement des staphylocoques à l'égard des antibiotiques dans un service hospitalier de 1961 à 1966.
In 1er Colloque européen sur l'hospitalisme : les contaminations intra-hospitalières par le staphylocoque et l'antibiothérapie anti staphylococcique Paris, Maison de la Chimie (Ed.), 1966, 246-251.

- 23 - BIOU, BERENHOLC, PETIT et VITENBERG. -
Un nouvel antibiotique en stomatologie.
Information dentaire, 1965, 16 déc., n° 50.
- 24 - BONOMI U., GINOULHIAC E. et TENCONI L. T. -
Influenza della rifamicina sulla respirazione dei
tessuli e su alcune etappe del metabolismo in-
termedio del ratto.
Chem. Basel, 1963, 7, 186-193.
- 25 - BOUANCHAUD D. H., BAUDENS J. G. et CHAB-
BERT Y. A. -
La résistance aux antibiotiques.
Rev. Prat., 1968, 18, 4707-4719.
- 26 - BOUVIER J. B. et THENOT A. -
Les Rifamycines.
Gaz. méd. Fr., 1966, 73.
- 27 - BRUFANI M., FEDELI W., GLACOMELLO G.
et VACIAGO A. -
Struttura cristallina e moleculare della rifamici-
ne: dati preliminari.
Chem. Basel, 1963, 7, 145 - 157.
- 28 - BRUNEL D. -
Les antibiotiques en O. R. L.
Journées montpelliéraines d'O. R. L., 25-27
janv. 1963.
- 29 - BRUNEL A., CLUZEL M., MICHEL J. et
CLUZEL R. -
Sensibilité actuelle aux antibiotiques de 854 sou-
ches de cocci à Gram positif isolées en milieu
hospitalier.
Lyon méditer. méd., 1969, 49, 59-79.
- 30 - BRUNEL A., CLUZEL R., MICHEL J. et CLUZEL M. -
Pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques
à base de rifamycine SV sur les staphylocoques pa-
thogènes.
Soc. Biol., Clermont-Fd, séance du 18 fév. 1970.

- 31 - BUCCO T. -
Sulla attività della resistenza micobatterica alla rifamicina SV.
Arch. Tisiol. Sez. Sci. Napoli, 1965, 20, 1094-1197.
- 32 - BURE A. M. -
La Gentamycine. Contribution à l'étude de son pouvoir antibactérien.. A propos de 1132 souches testées au laboratoire central de l'Hôpital Claude Bernard.
Thèse méd., Paris, 1968.
- 33 - BUTTIAUX R., BEERENS H. et TACQUET A. -
Manuel de techniques bactériologiques.
Paris, Flammarion (Ed.); 1963.
- 34 - CALVORI C., FRONTALI L., LEONI L. et TECCE G. -
Azione della rifamicina sulla sintesi proteica.
Boll. Soc. ital. Biol. Sper., 1965, 40, 2144-2148.
- 35 - CASIROLA G. et FURESZ S. -
Sull'impiego clinico della rifamicina SV nelle infezioni epato-biliari e dell'apparato respiratorio.
Policlinico Sez. Prat., 1961, 68, 1849-1854.
- 36 - CASSANO A., FILICE A., COSTA C. et TRIMARCO C.
La Rifomicina SV : studio in vitro dell'attività antibatterica.
Clin. ter., 1961, 21 bis, sup. 4, 269.
- 37 - VAN CAUWENBERGE H., SALMON J. et LAMBERT P. H. -
A propos d'un cas d'infection des voies biliaires par B. coli, traité par la rifamycine SV : de l'importance de la lésion anatomique.
Chem., Basel, 1963, 7, 603-605.
- 38 - CHABBERT Y. A. -
Une technique nouvelle d'étude de l'action bactéricide des associations d'antibiotiques : le transfert sur cellophane.
Ann. Inst. Pasteur, 1957, 93, 289.

- 39 - CHABBERT Y.A. -
Remarques sur la résistance in vitro des staphylocoques à l'égard de la rifamycine SV.
Chem. Basel, 1963, 7, 280-286.
- 40 - CHABBERT Y.A. et PILLET J. -
Correlation between methicillin resistance and serotype in Staphylococcus.
Nature, 1967, 213, 1137.
- 41 - CHABBERT Y.A. -
Valeur des techniques de laboratoire destinées à orienter la thérapeutique par associations d'antibiotiques.
In WETSCH N., DUSTIN P. et DAGNELIE J.
Huit colloques de biologie clinique, Bruxelles, Presses Académiques Européennes (Ed.), 1958, 141-188.
- 42 - CHABBERT Y.A. et WATERWORTH P.M. -
Studies on the "carry over" of antibiotics using the cellophane transfer technique.
J. Clin. Path., 1965, 18, 314-316.
- 43 - CHABBERT Y.A. -
Les β -lactamines : pénicillines et céphalosporines.
Gaz. méd. Fr., 1965, 72, 3369-3382.
- 44 - CHABBERT Y.A. et ACAR J. -
Etude de l'action bactéricide sur Staphylococcus aureus des associations de rifamycine SV avec les autres antibiotiques par la technique des transferts sur cellophane.
Chem., Basel, 1963, 7, 287-294.
- 45 - CHABBERT Y.A. et BAUDENS J.G. -
Le staphylocoque hospitalier.
Gaz. méd. Fr., 1965, 72, 3385-3392.
- 46 - CHABBERT Y.A. et BAUDENS J.G. -
Transmission des résistances aux antibiotiques chez les bactéries.
Gaz. méd. Fr., 1968, 75, 1403-1410.

- 47 - CHABBERT Y.A. -
Remarques sur la résistance " in vitro " des
staphylocoques à la rifamycine SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 280-286.
- 48 - CHABBERT Y.A., BAUDENS J.G. et BOUAN-
CHAUD D.H. -
Résistance extrachromosomique chez les entéro-
bactéries et les staphylocoques.
Path. Biol., 1967, 15, 1173-1178.
- 49 - CHABBERT Y.A. -
L'antibiogramme.
Saint-Mandé, Editions de la Tourelle , 1963.
- 50 - CHAPTAL J., JEAN R. et DASSA D. -
Traitement des gastro-entérifés à staphylocoques
de l'enfant par la rifamycine SV.
Chem. Basel, 1963, 7, 350-356.
- 51 - CHEVREL J.P., OPOLON P. et HADCHOUEL P. -
L'élimination biliaire de la rifamycine SV dans
les perfusions de foie de porc isolé.
Presse Méd ; 1969, 77, 721-722.
- 52 - CLUZEL R., VAURS R., CLUZEL-NIGAY M.
et VERNER M. -
Une nouvelle technique d'étude du pouvoir bac-
téricide des associations d'antibiotiques dérivée
du " transfert sur cellophane " : la disposition
en croix.
Ann. Inst. Pasteur, 1960, 98, 928-932.
- 53 - CLUZEL R., MICHEL J., CLUZEL M. et SIROT J. -
Les modalités de la diffusion en gélose des antibioti-
ques dans la " disposition en croix " dérivée du
transfert sur cellophane.
Soc. Biol., Clermont-Ferrand, séance du 15
avril 1970.
- 54 - CLUZEL R., JOUVE P., CLUZEL M. et MICHEL J. -
Activité bactéricide des associations d'antibiotiques
à base de lincomycine.
Soc. Biol., Clermont-Ferrand, séance du 22 oc-
tobre 1969.

- 55 - COCCHI P. et GAMBASSINI L. -
Susceptibility to rifamycin B and SV of antibiotic resistant Staphylococci.
Chem., Basel, 1962, 4, 530-534.
- 56 - CRISCUOLO E., PARAJE R. et BAISTROCCHI D. -
Evaluacion clinica de la rifamicina SV en el tratamiento de las infecciones hepatobiliares.
Chem., Basel, 1963, 7, 448-456.
- 57 - CURCI G. et NINNI A. -
Tolleranza locale, assorbimento ed eliminazione della rifamicina SV.
Arch. Tisiol. Napoli, 1961, 16, 1079-1123.
- 58 - CURCI G.
Ulteriori indagine sperimentali sulla tolleranza, l'assorbimento e l'eliminazione della rifamicina SV e di alcune sue nuove preparazioni.
Chem., Basel, 1963, 7, 176-185.
- 59 - DAGHFOUS T., NABLI B. et NATAF R. -
Nouveau traitement des conjonctivites bactériennes.
Ann. oculist. Fr., 1968, 201, 527-533.
- 60 - DECROIX G. -
De l'emploi de la rifocine injectable à usage local.
Mouvement thérapeutique, mars-avril 1963, 8, n° 2.
- 61 - DECROIX G. et DEGUINES C. -
La rifamycine SV à usage local en O. R. L.
Chem., Basel, 1963, 7, 606-611.
- 62 - DENIS F., CHAUMIEN F. et BOILLEAU Y. -
Sensibilité in vitro de 1346 souches de staphylocoques à la rifamycine SV.
Rev. méd., Poitiers, 1969, n° 1.
- 63 - DESMYTER J. et REYBROUCK G. -
Lincomycin sensitivity of erythromycin-resistant staphylococci.
Chem., Basel, 1964, 9, 183-189.
- 64 - DESPIERRES G. et VIALIER J. -
Expérimentation de la rifamycine SV en perfusion chez les tuberculeux pulmonaires résistant aux thérapeutiques classiques.
Lyon Méd., 1966, 18, 1235-1245.

- 65 - DIOGUARDI N. et SECCHI G.C. -
 Considerazioni sull'impiego della rifamicina SV
 in alcune affezioni delle vie bibiari.
 Chem., Basel, 1963, 7, 409-416.
- 66 - DURAND P. et RAZZI A. -
 La rifamicine nella infezione difterica.
 Chem., Basel, 1963, 7, 512-516.
- 67 - FLATTOT M., MATTA K. et LARFOUILLOUX J.
 Bilan de huit années d'utilisation de la spiramycine dans un service de pédiatrie.
 Pédiatrie, 1968, 23, 321-328.
- 68 - FLYNN E.H. et GODZESKI C.W. -
 Penicillins and cephalosporins. In vitro.
 In Antibiotics. Mechanism of action, New-York,
 Springer-Verlag (Ed.), 1967, 1, 2-19.
- 69 - FOSSATTI C. -
 La rifamycine SV dans le traitement local des
 empyèmes.
 Gaz. méd. Italienne, Milan, 1964, 123, 200-207.
- 70 - FRANKLIN T.J. -
 Mode of action of the tetracyclines.
 In Biochemical studies of antimicrobial drugs
 Cambridge, Newton, B.A. et Reynolds, P.E.
 (Ed.), 1966, 192-212.
- 71 - FREOUR P., GERMOUTY J. et de SOUZA M. -
 La rifamycine SV dans le traitement des affections
 pleurales et pulmonaires.
 Chem., Basel, 1963, 7, 321-326.
- 72 - FRONTALI L. et TECCE G. -
 Rifamycins.
 In Antibiotics. Mechanism of action, Berlin,
 Springer-Verlag, D. Gottlieb and P.D. Shaw
 (Ed.), 1967, 1, 415.
- 73 - FRONTALI L., LEONI L. et TECCE G. -
 Action of rifamycin on incorporation of amino-
 acids into protein in cell free systems from *B. subtilis*.
 Nature, G.-B., 1964, 203, 84-85.

- 74 - FURESZ S. et SCOTTI R. -
Further studies on rifamycin SV : " in vitro " activity, absorption and elimination in man.
Farmaco., Ed. Sci., 1961, 16, 262-271.
- 75 - FURESZ S., ACOCELLA G. et SCOTTI R. -
Experimental data for the use of rifamycin SV in biliary tract infections : in vitro activity against various pathogenic bacteria and bile concentrations in man.
Chem., Basel, 1963, 7, 365-373.
- 76 - FURESZ S. et TIMBAL M.T. -
Antibacterial activity of rifamycins.
Chem., Basel, 1963, 7, 200-208.
- 77 - GAGLIARDI F.M. et LA TORRE E. -
The use of rifamycin SV in neurosurgery.
Confinia neurol., Basel, 1966, 27, 389-396.
- 78 - GASCOUGNOLLE R. -
Traitement des conjonctivites bactériennes par un antibiotique bactéricide récent.
Méd. prat., 1968, 24, 69-70.
- 79 - GEOFFROY H., CHENEBAULT J., DEZOTEUX H., et KOUHEN C. -
La rifamycine SV. Grand intérêt de ce nouvel antibiotique dans le traitement des staphylococcies, des affections des voies biliaires et des collections suppurées tuberculeuses.
Maroc. méd., 1965, 44, 51-62.
- 80 - GERBER R. -
Un nouvel agent antibiotique : la rifamycine SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 327-330.
- 81 - GERNEZ-RIEUX Ch., BEERENS H. et coll.
La pristinamycine dans les affections staphylococciques hospitalières.
In Séminaire international consacré à l'antibiothérapie anti-staphylococcique par la pristinamycine, Paris, Théo Brugière (Ed.), 1967, 135-152.
- 82 - GIANNICE G. -
Considérations sur l'emploi par voie locale de la rifamycine SV en gynécologie.
Arch. degli Istituti Ospedalieri : Sauta Corona, Milan, 1964, 29, 234-256.

- 83 - GIUUCHI G. -
The rifamycins.
Antibiot. chem., Basel, 1963, 11, 61-63.
- 84 - GIUSTI M., MOGGI P. et MORI S. -
La rifamicina SV nella pratica pediatrica :
nueve vie di somministrazione.
Chem. , Basel, 1963, 7, 295-301.
- 85 - GORI E. -
Une méthode d'évaluation quantitative des effets
des associations médicamenteuses appliquée aux
antibiotiques.
Sem. Hôp. Paris, 1967, 15, 148-153.
- 86 - GOTTLIEB D. et SHAW P.D. -
Antibiotics. Mechanism of action, New-York,
Springer-Verlag (Ed.), 1967. I.
- 87 - GUNNISON J.B. et JAWETZ F. -
Sensitivty tests combinaisons of antibiotics : un-
suitability of disc method.
J. lab. clin. méd., 1953, 42, 163.
- 88 - HAHN F.E. -
Chloramphénicol.
In Antibiotics. Mechanism of action, New-York,
Springer-Verlag (Ed.); 1967, I, 308-330.
- 89 - HARTMANN G., HONIKEL K.O., KNUSEL F.
et NUESCH J. -
The specific inhibition of the DNA-directed
RNA synthesis by rifamycin.
Bioch. biophys. Acta, Pays-Bas, 1967, 145,
843-844.
- 90 - HAUDUROY P. et ROSSET W. -
Sensibilité des staphylocoques à la rifamycine
SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 315-318.
- 91 - HERRERA MALMSTEN L., BORRAS CUESTA F.
et HERRERA CARNAJAL C. -
Estudio experimental de la rifamicina SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 621-635.

- 92 - HURWITZ Ch.
Mechanism of action of streptomycin.
In Antimicrobial agents and chemotherapy,
Washington, Sylvester J. C. (Ed.), 1963, 371-386.
- 93 - HURWITZ Ch. et ROSANO C. L. -
Evidence for a streptomycin permease.
J. Bact., 1965, 90, 1233-1237
- 94 - INTROZZI P. -
Concetti generali sulle applicazioni e sui risultati terapeutici delle rifamicina.
Chem., Basel, 1963, 7, 209-212.
- 95 - JACOBY G. A et GORINI L. -
The effect of streptomycin and other aminoglycoside antibiotics on protein synthesis.
In Antibiotics. Mechanism of action, New-York, Springer-Verlag (Ed.), 1967, I, 726-747.
- 96 - JACQUES H. -
Etude sur la sensibilité actuelle des staphylocoques pathogènes aux antibiotiques.
Thèse méd., Lyon, 1965.
- 97 - JADIN J. et WERY M. -
Etude de l'activité d'un nouvel antibiotique, la rifamycine SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 242-252.
- 98 - JANBON M., BERTRAND A. et POURQUIER M. -
Etude comparée de l'activité des divers antibiotiques à l'égard du staphylocoque pathogène.
Chem., Basel, 1966, 10, 229-244.
- 99 - JANBON M., BRUNEL D., BERTRAND A. et JANBON F. -
Huit années d'expérience clinique de la pristinamycine dans les staphylococcies.
In Séminaire international consacré à l'antibiothérapie anti-staphylococcique par la pristinamycine, Paris, Théo Brugière (Ed.), 1967, 162-191.
- 100 - JAWETZ E. et GUNNISON J. B. -
Studies on antibiotic synergism and antagonism : a scheme of combined antibiotic action.
Antibiot. and chem., 1952, 2, 243.

- 101 - JONG J.G. (de) et REGTER M.E. -
Observations sur l'activité antibactérienne de la
pristinamycine in vitro.
In Séminaire international consacré à l'antibio-
thérapie anti-staphylococcique par la pristinamy-
cine, Paris, Théo Brugière (Ed.), 1967, 79-82.
- 102 - JULOU L., BENAZET F. et coll.
La pristinamycine : toxicologie et propriétés
pharmacologiques générales.
In Séminaire international consacré à l'antibiothé-
rapie anti-staphylococcique par la pristinamycine,
Paris, Théo Brugière (Ed.), 1967, 29-47.
- 103 - KEBERLE H., MEYER-BRUNOT H.G. et SCHMID K. -
Pharmacokinetic and metabolic studies with labe-
led rifamycin antibiotics.
In Antimicrobial agents and chemotherapy, Washing-
ton, Sylvester J.C. (Ed.), 1966, 365-370.
- 104 - KLUYSKENS P. -
Absence de toxicité oto-vestibulaire de la rifamy-
cine SV au point de vue expérimental.
Chem., Basel, 1963, 7, 170-175.
- 105 - LALOUX E. -
Quelques observations sur l'emploi local de la
rifamycine SV en dermatologie.
Brux. méd., 1965, 51, 1297-1303.
- 106 - LAMBERT PH., SALMON J. et VAN CAUWEN-
BERGE H. -
Traitement par la rifamycine SV dans trois cas
de staphylococcie.
Chem., Basel, 1963, 7, 306-310.
- 107 - LAMY P., ANTHOINE D. et coll.
La rifamycine SV en phtisiologie. Etude thérapeu-
tique et bactériologique. A propos de 60 observa-
tions.
Ann. méd., Nancy, 1968, 7, 1550-1559.
- 108 - LANCINI G.C. et SARTORI G. -
Rifamycins LXI : " in vivo " inhibition of RNA
synthesis by rifamycins.
Experientia, Basel, 1968, 24, 1105-1106.

- 109 - LASKIN A. -
Tétracyclines.
In Antibiotics. Mechanism of action, New-York,
Springer-Verlag (Ed.), 1967, I, 331-344.
- 110 - LEBEK G. -
Zur testung der tuberkulostatischen rifamycin
empfindlichkeit.
Chem., Basel, 1963, 7, 466-469.
- 111 - LELUAN G. et PRASAD M. -
Mécanisme d'action des substances antibiotiques.
Chim. therap., 1968, 3, 227-234.
- 112 - LEONI L. et TECCE G. -
Azione della rifamicina SV : sulle applicazioni
e sui risultati terapeutici delle rifamicina.
Chem. Basel, 1963, 7, 209-212.
- 113 - LEONI L. et TECCE G. -
Azione della rifamicina SV : sulle reazioni della
sintesi proteica " in vitro ".
Chem.; Basel, 1963, 7, 194-199.
- 114 - LEVRAT M., BRETTE R. et TRUCHOT R. -
A propos de treize observations de syndrome
infectieux biliaire traité par la rifamycine SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 425-436.
- 115 - LINZENMEIER G. -
" In vitro " versuche mit rifamycin SV gegenü-
ber " Staphylococcus aureus ".
Chem., Basel, 1963, 7, 236-241.
- 116 - LODI R. et KATUNARIC D. -
L'emploi d'un nouvel antibiotique, la rifamycine
SV, en pédiatrie.
Praxis, 1963, 52, 1400-1406.
- 117 - LODI R. -
Sperimentazione clinica della rifamicina B in
campo pediatrico. Attività terapeutica e tolleranza.
Chem., Basel, 1962, 5, 100-110.

- 113 - LEONI L. et TECCE G. -
Azione della rifamicina SV : sulle reazioni della
sintesi proteica " in vitro ".
Chem., Basel, 1963, 7, 194-199.
- 114 - LEVRAT M., BRETTE R. et TRUCHOT R. -
A propos de treize observations de syndrome in-
fectieux biliaire traité par la rifamycine SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 425-436.
- 115 - LINZENMEIER G. -
" In vitro " versuche mit rifamycin SV gegenüber
" Staphylococcus aureus ".
Chem., Basel, 1963, 7, 236-241.
- 116 - LODI R. et KATUNARIC D. -
L'emploi d'un nouvel antibiotique, la rifamycine
SV, en pédiatrie.
Praxis, 1963, 52, 1400-1406.
- 117 - LODI R. -
Sperimentazione clinica della rifamicina B in cam-
po pediatrico. Attività terapeutica e tolleranza.
Chem., Basel, 1962, 5, 100-110.
- 118 - LUCCHESI M., PALLOTTA G., STERNINI M. et
TIRATERRA M. -
Il trattamento con rifamicina SV per perfusione
venosa lenta nella tubercolosi polmonare.
Ann. Ist. Carlo Forlanini, Ital., 1965, 25, 30-46.
- 119 - LUSENA M., ACOCELLA G., BARONI G.C. et
SANTILLI E. -
Assorbimento ed eliminazione biliare della rifami-
cina SV nell' uomo.
Chem., Basel, 1963, 7, 391-400.
- 120 - MAFFII G., BIANCHI G., SCHIATTI P. et GAL-
LO G.C. -
XIX. Absorption biliary excretion and distribution
of rifamycin SV.
G. Farmaco., Ed. Sci., 1961, 16, 246-261.
- 121 - MAFFII G., SCHIATTI P., BIANCHI G. et SER-
RALUNGA M.G.
XVIII. Pharmacological studies with rifamycin SV.
G. Farmaco., Ed. Sci., 1961, 16, 235.

- 122 - MAFFII G., SCHIATTI P. et BIANCHI G. -
Distribuzione della rifamicina SV nell' organismo
animale. Aspetti farmacologici e orientamenti tera-
peutici.
Chem., Basel, 1963, 7, 158-169.
- 123 - MAGGI N., FURESZ S. et SENSI P. -
The influence of the carboxyl group upon the anti-
bacterial activity of rifamycins.
J. méd. chem., USA, 1968, 11, 368-369.
- 124 - MANTEN A. -
Some preliminary observations on the bactericidal
properties of rifamycin SV and of combinaisons of
this drug with other antibiotics.
Chem., Basel, 1963, 7, 374-378.
- 125 - MANTEN A. et WISSE M. J. -
Antagonism between antibacterial drugs.
Nature, lond., 1961, 192-671.
- 126 - MARGALITH P. et PAGANI H. -
Rifomycin XIII. Fermentation and production of ri-
fomycin complex.
Appl. microbiol., 1961, 9, 320-324.
- 127 - MARGALITH P. et BERETTA G. -
Rifomycin XI. Taxonomic study on "S. Mediterra-
née".
Mycopathologia, 1960, 13, 321-330.
- 128 - MARINELLI P., DE CORATO R. et FINELLI L. -
Attività sinergica " in vitro " della rifamicina SV
e del chloramfenicolo su aleuni ceppi di " Micro-
coccus pyogenes aureus " e di " Escherichia coli "
enterogeni.
Acta med. ital., Med. trop., 1965, 18, 341-348.
- 129 - MARTIN R., SUREAU B. et CHABBERT Y.A. -
L'antibiothérapie des septicémies graves à staphy-
locoques.
Gaz. méd., Fr., 1965, 72, 3349-3366.
- 130 - MATHEY J., LE BRIGAND H. et GALEY J. J. -
Technique d'irrigation pleurale sous pression con-
tinue dans le traitement des pyothorax.
Rev. Tuberc. et Pneumo., 1966, 30, 393-416.

- 131 - MEEROFF M. et PINCKUK L. -
Valeur thérapeutique de la rifamycine SV dans les affections inflammatoires de la vésicule et des voies biliaires.
Rev. Assoc. Méd. Argentine, 1963, 77, 546-553.
- 132 - MENDEZ D. et MENDOZA P. -
Informe preliminar sobre la accion de la rifamicina SV en las infecciones producidas por cocos.
Chem., Basel, 1963, 7, 311-316.
- 133 - MICHEL J. Y. -
Etat actuel de l'activité des antibiotiques isolés et associés sur les bacilles à Gram négatif.
Thèse méd., Clermont-Ferrand, 1969.
- 134 - MILANESI G. et CIFERRI O. -
Studies on the mechanism of action of gentamycin. Effect on protein synthesis in cell-free extracts of " E. coli ".
Biochem., 1966, 5, 3926-3935.
- 135 - MINOLI J. -
Sull' impiego di un nuovo antibiotico (rifamicina SV) in aleuni casi di infezioni neonatali da stafilococco resistente ad altri antibiotici.
Gaz. méd. Ital., 1962, 121, 397-399.
- 136 - MONNIER J. et BOURSE R. -
Quelques résultats bactériologiques de l'étude in vitro de la rifamycine SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 220-235.
- 137 - MONNIER J. et BOURSE R. -
Un antistaphylococcique original : la lincomycine.
Rev. méd., Toulouse, 1969, 5, 808-812.
- 138 - MONNIER J. et BOURSE R. -
Résistance croisée chez les macrolides et les groupes apparentés.
Sem. Hôp. Paris, 1967, 15, 1179-1187.
- 139 - MONNIER J. et BOURSE R. -
Bilan et perspectives de l'antibiothérapie.
Rev. Prat., 1968, 18, 4775.
- 140 - MONNIER J. -
Etat actuel du traitement des septicémies à staphylocoques.
Rev. Prat., 1969, 19, 1961-1972.

- 141 - MONNIER J. et BOURSE R. -
Epidémiologies des staphylococcies hospitalières.
Evolution des résistances.
In premier colloque européen sur l'hospitalisme :
les contaminations intra-hospitalières par le sta-
phylocoque et l'antibiothérapie antistaphylococcique,
Paris, Maison de la Chimie (Ed.), 1966, 168-201.
- 142 - MORBIDELLI R., PAPOTTI G. et SERNIA O. -
Evoluzione dell' antibiotico-sensibilité di 336 ceppi
stafilococcici dal 1956 al 1967.
G. Batteriol. Virol. Immunol., Ital., 1968, 61,
511-527.
- 143 - MOUNIER-KUHN P., CAJGFINGER H., TASSIN M.
et JAKUBOWICZ B. -
De l'intérêt de la dim thylchlort tracycline en
O. R. L.
J. Fr. oto-rhino-laryng., 1963, 12, 323-337.
- 144 - MOUTON R. P. et KOELMAN A. -
Bacteriostatic and bactericidal action of combined
antibacterial agents in vitro.
In Antimicrobial agents and chemotherapy, New-York,
Gladys L. Hobby (Ed.), 1965, 261.
- 145 - MOUTON R. P. et KOELMAN A. -
The interaction patterns of combined antibacterial
agents.
Chem., Basel, 1966, 11, 10.
- 146 - NANI S. et CICARDI V. -
Sensibilité " in vitro " alla rifamicina SV di ceppi
di stafilococchi e streptococchi associati a mastiti
bovine.
Atti. Soc. Ital. Sci. Vet. , 1964, 17, 773-775.
- 147 - NEUHOLD R. -
Erfahrungen mit rifamycin SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 253-258.
- 148 - NEUMAN M. -
Synth ses pharmacodynamiques. Les rifamycines.
Ass. M d. Gand., 1965, 20, 781-788.
- 149 - NEUMAN M. -
Associations des antibiotiques antibact riens. Prin-
cipes de base.
Concours m d., 1966, 88, 2741-2748.

- 150 - NEUMAN M. -
L'antibiothérapie antistaphylococcique.
Monogr. Méd. Sci., 1963, 107.
- 151 - NEUMAN M. -
Les antibiotiques.
Monogr. Méd. Sci., 1968, 20.
- 152 - NEUMAYR A. et STOEFFLER G. -
Klinische. Erfahrungen mit dem neuen antibiotikum, rifamycin SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 437-438.
- 153 - NINNI A. et VACCARO L. -
Ricerche in vitro sull' attività antibatterica della rifamicina SV in associazione con altri antibiotici.
G. Ital. Chem., 1963, 10, 257-260.
- 154 - NINNI A. -
La rifamicine SV nell' indagine di laboratorio.
Arch. Tisiol. Napoli, 1963, 18, 919-944.
- 155 - NINNI A. et GALDIERI R. -
La tolleranza clinica della rifamicina SV amministrata per perfusione venosa.
Arch. Tisiol. Napoli, 1964, 19, 832-856.
- 156 - NITTI V. et NINNI A. -
L'attività antimicobatterica della rifamicina SV nella cavia.
Arch. Tisiol. Napoli, 1963, 601-612.
- 157 - NITTI V. -
The antituberculous activity of rifamycin SV.
Helv. Med. Acta, 1965, 32, 603-624.
- 158 - NITTI V. -
Le vie e le modalita di somministrazione della rifamicina SV. La tolleranza dell'organismo.
Chem., Basel, 1963, 7, 482-491.
- 159 - NUNZIATA B., MORRONE G. et DE CICCO N. -
Sull' impiego della rifamicina nella sepsi stafilococcica del lattante.
Aggiorn. pediat., 1962, 13, 569-576.
- 160 - OJEDA GIL J. -
La rifamicina SV en las fistulas postosteomieliticas, y en el postoperatorio de la cirugia hepato-biliar.
Chem., Basel, 1963, 7, 461-465.

- 161 - OLARTE J., GALINDO E. et JOACHIN -
Sensibility of 213 strains of *Staphylococcus aureus* isolated in Mexico City to rifamycin SV and eight other antibiotics.
In *Antimicrobial agents and chemotherapy*, New-York, Gladys L. Hobby (Ed.), 1964, 461-462.
- 162 - OLIVARES CORONA J. -
Estudios de sensibilidad in vitro frente a la rifamicina SV de cincuenta cepas microbianas patógenas.
Chem., Basel, 1963, 7, 642-644.
- 163 - OPPOLZER W., PRELOG V. et SENSI P. -
Konstitution des rifamycins B und verwandter rifamycine.
Experientia, Basel, 1964, 20, 336-339.
- 164 - ORREGO PUELMA H., FONTECILLAT O., BOTTESELLE P.O., MARTINO R.D. et SANTIVIAGO C. -
Estudios preliminares sobre rifamicina SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 506-513.
- 165 - PARK J. T. -
Multiple effects of penicillin.
In *Antimicrobial agents and chemotherapy*, New-York, Gladys L. Hobby (Ed.), 1964, 366-370.
- 166 - PENNINGTON J.H. et O'GRADY F. -
Reversal of the action of penicillin.
Nature, 1967, 213, 34-35.
- 167 - PESSEREAU G., LE PELTIER P., FEBVEY M. et BEN MOUSSA M. -
La place du traitement de consolidation dans les ostéites à pyogènes.
In *Séminaire international consacré à l'antibiothérapie antistaphylococcique par la pristinaamycine*, Paris, Théo Brugière (Ed.), 1967, 193-198.
- 168 - PINES A., RAAFAT H. et coll. -
The rifamycins with other drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis : a report of nine cases.
Tubercle, London, 1967, 48, 281-287.
- 169 - POURQUIER M. M. -
Sensibilité actuelle aux antibiotiques des staphylocoques et des streptocoques de type D isolés en clinique.
Montpellier Méd., 1963, 64, 197-204.

- 170 - PRELOG V. -
Constitution of rifamycins.
Pure appl. chem., G.B., 1963, 7, 551-564.
- 171 - RAUTLIN de la ROY (de), DENIS F. et Mme
SUDRE C. -
Comportement de 100 souches de staphylocoques
pathogènes en présence d'antibiotiques classiques
et nouveaux.
Ouest méd., 1967, 20.
- 172 - REDAELLI G., NANI S. et GUALLINI L. -
Ricerche sull' attività della rifamicina SV verso
streptococchi e stafilococchi associati a mastiti bo-
vine.
Arch. veter. Ital., 1964, 15, 257-276.
- 173 - ROGERS H. J. -
Killing of staphylococci by penicillins.
Nature, 1967, 213, 31-33.
- 174 - RUILOVA J. -
Experientias con la rifamicina SV : informe preli-
minar.
Chem., Basel, 1963, 7, 379-387.
- 175 - RUSSO R., CARROZZO M., DE VANNA F. et PI-
PITONE V. -
Investigation on the cross-resistance between spi-
ramycin and rifamycin SV (and 15 other antibiotics).
Boll. Ist. Sierotes. Milan, 1966, 45, 452-460.
- 176 - SARDI A., VILLANI E. et COLOMBI M. -
Trattamento di fistole profonde con rifamicina SV
(presentazione di quadri fistolografici.
Chem., Basel, 1963, 7, 652-659.
- 177 - SCHERER J., POSTERNAK Y. et FOEN P. -
Un nouveau groupe d'antibiotiques actifs contre le
staphylocoque : les rifamycines.
Therap. Umsch., Suisse, 1964, 21, 296-302.
- 178 - SCHIATTI P., MAGGI N., SENSI P. et MAFFII G. -
Biliary excretion rate of semisynthetic rifamycins
in the rat.
Chem., 1967, 12, 155-171.
(Research laboratoires Lepetit S.p. A. Milano).

- 179 - SENSI P., CORONELLI C. et NICOLAUS B.J.R. -
Rifomycin XII. Chromatographic studies of some
products of transformation of rifamycin B.
J. chromat., 1961, 5, 519-525.
- 180 - SENSI P., MAGGI N. et BALLOTTA R. -
Orientamenti nella ricerca di nuove rifamicine se-
mi-sintetiche.
Chem., Basel, 1963, 7, 137-144.
- 181 - SENSI P., MARGALITH P. et TIMBAL M.T. -
Rifomycin, a new antibiotic. Preliminary report.
Farmaco., Sez. Sci., 1959, 14, 146-147.
- 182 - SENSI P., TIMBAL M.T. et MAFFII G. -
Rifomycin IX. Two new antibiotics of rifomycin
family, rifamycin S and rifamycin SV. Prelimi-
nary report.
Experientia, Basel, 1960, 16, 412.
- 183 - SENSI P., BALLOTTA R., GRECO A.M. et
GALLO G.G. -
Rifomycin XI. Activation of rifamycin B and rifa-
mycin O. Production and properties of rifamycin
S and rifamycin SV.
Farmaco., Sez. Sci., 1961, 16, 165-180.
- 184 - SENSI P., GRECO A.M. et BALLOTTA R. -
Rifomycin I. Isolation and properties of rifamycin B
and rifamycin complex.
Antibiot. annual, 1960, 262-270.
- 185 - SIERRA ROJAS L. et FLORES A. -
Accion terapeutica de la rifamicina SV en la osteo-
mielitis cronica del nino. Estudio preliminar.
Gaz. méd., Mexico, 1966, 96, 69-87.
- 186 - SIPPEL A. et HARTMANN G. -
Mode of action of rifamycin on the RNA polyme-
rase reaction.
Biochim. biophys. Acta, Pays-Bas, 1968, 157,
218-219.
- 187 - SPITZY K.H. -
Uber die stellung der rifamycine in der antibakte-
riellen chemotherapie.
Chem., Basel, 1963, 7, 317-320.

- 188 - STROMINGER J. L. -
Enzymatic reactions in bacterial cell-wall synthesis sensitive of penicillins, cephalosporins and other antibacterial agents.
In Antibiotics. Mechanism of action, New-York, Springer-Verlag (Ed.), 1967, 1, 705-713.
- 189 - SUREAU B. -
Les associations d'antibiotiques.
Ent. Bichat, 1964, 22-25.
- 190 - SUREAU B. -
La rifamycine SV dans les infections des voies biliaires.
Chem., Basel, 1963, 7, 439-447.
- 191 - SUREAU B. et TRICOT J. -
Actualités thérapeutiques en maladies infectieuses.
Gaz. méd. Fr., 1965, 82, 3489-3490.
- 192 - TACQUET A., VOISIN C., DEVULDER B., CARRE A. et WATTEL F. -
Traitement des infections à pyogènes par les rifamycines.
Lille méd., 1966, 6, 678-689.
- 193 - TACQUET A. et DEVULDER B. -
Les rifamycines en thérapeutiques pneumo-phtisio-logique.
Marseille méd., 1966, 103, 827-837.
- 194 - TAMALET J., PELOUX Y. et LE VAN THOAN J. Cl. -
Etude de la sensibilité aux antibiotiques de 593 souches de staphylocoques pathogènes isolées en milieu hospitalier en 1966.
Marseille méd., 1967, 104, 339-341.
- 195 - TAPIE P. E. -
La rifamycine. Contribution à son étude expérimentale.
Thèse méd., Paris, 1962.
- 196 - THYSS J. -
Pathologie respiratoire et antibiothérapie.
Concours méd., 1967, 90, 9043-9046.
- 197 - TIMBAL M. T. et BREGA A. -
Rifomycin XVII. Rifomycin SV, traitement of experimental infections.
Il Farmaco, Ed. Sci., 1961, 16, 191-199.

- 198 - TIMBAL M. T., PALLANZA R. et CARNITI G. -
Rifomycin XVI. Bacteriological studies of rifomycin SV in vitro.
II Farmaco, Ed. Sci., 1961, 16, 181-190.
- 199 - TIMBAL M. T., PALLANZA R. et FURESZ S. -
Further experimental data on the bactericidal activity of rifamycin SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 213-219.
- 200 - TRICOIRE J. et YANNICOPOULOS M. C. -
Utilisation de la rifamycine SV en traitement local dans la tuberculose pulmonaire dans les cas rebelles ou graves d'emblée.
Rev. Tuberc. Pneumol., Fr., 1966, 29, 1071-1076.
- 201 - TSUKAMURA M. -
Resistance pattern of " Staphylococcus aureus " to rifamycin SV.
J. Antibiotics, 1962, 15, 254-257.
- 202 - TSUKAMURA M., IMAZU S., TSUKAMURA S., MIZUNO S., TOYAMA H. et TERMINE A. -
Studies on the mode of action of rifamycine SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 478-481.
- 203 - TSUKAMURA M., IMAZU S., MIZUNO S., TOYAMA H. et TERMINE A. -
Combined effect of rifamycin SV with other antituberculous drugs : experiments in mice.
Chem., Basel, 1963, 7, 470-477.
- 204 - UMEZANA H., MIZUNO S., YAMAZAKI H. et NITTA K. -
Inhibition of DNA dependent RNA synthesis by rifamycins.
J. Antibiotics, Jap., 1968, 21, 234-236.
- 205 - VASQUEZ D. -
Mode of action of chloramphenicol and related antibiotics.
In Biochemical studies of antimicrobial drugs, 6e Symp. London, 1966, 169-191.
- 206 - VAZQUEZ D. -
The streptogramin family of antibiotics. Mechanism of the synergistic effect of the mixtures of antibiotics in groups A and B.
In Antibiotics, Mechanism of action, Berlin, Springer-Verlag (Ed.), 1967, 1, 397.

- 207 - VERGA G. et ZANETTI G. -
Osservazioni sulla tolleranza all' introduzione endorachide della rifamicina SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 660-662.
- 208 - VERLIAC F. -
Conduites pratiquées devant les angines et les infections de la sphère O.R.L.
Rev. Prat., 1968, 18, 4803.
- 209 - VIALLIER J., OLLAGNIER C., PERRIN L. F.,
VALLON C. et AUGAGNEUR J. -
Action de la rifamycine en injections locales sur l'évolution des adénopathies périphériques et des abcès froids tuberculeux.
Rev. Tuberc., Fr., 1965, 28, 873-874.
- 210 - VIALLIER J. et AUGAGNEUR J. -
Recherches sur l'activité bactéricide de la rifamycine.
C.R. Soc. Biol. Paris, 1964, 158, 1669-1671.
- 211 - VIALLIER J., SEFALLIAN A. et AUGAGNEUR J. -
Sensibilité et insensibilité aux différents antibiotiques des staphylocoques pathogènes retirés de produits pathologiques humains.
Ann. Biol. Clin., 1964, 22, 555-562.
- 212 - VIC DUPONT V., MONSALLIER J. F. et coll. -
Infections iatrogènes hospitalières.
Presse méd., 1967, 75, 1875-1878.
- 213 - VIC DUPONT V. et MONSALLIER J. F. -
L'hospitalisme. Le problème vu des services de médecine et de spécialités médicales.
In 1er colloque européen sur l'hospitalisme, Paris. Maison de la Chimie (Ed.), 1966, 25-44.
- 214 - VIC DUPONT V., DUVAL J., VACHON F. et CARBON C. -
Place actuelle de la gentamycine en pathologie infectieuse. Bilan de 18 mois d'utilisation à la clinique des maladies infectieuses.
Presse méd., 1968, 76, 1306-1310.
- 215 - VIDEAU D. -
Pénétration, site et mode d'action des antibiotiques chez la bactérie.
Cah. méd. vét., 1968, 37, 3-18.

- 216 - VIDEAU D. -
Taux sanguins chez l'homme.
In Séminaire international consacré à l'antibiothérapie antistaphylococcique par la pristinamycine,
Paris, Théo Brugière (Ed.), 1967, 94-96.
- 217 - VINCENEUX G. -
L'antibiothérapie locale dans les affections chirurgicales. Intérêt de la rifamycine SV.
Centre Est méd., 1965, n° 44, 1633-1641.
- 218 - VRIENDT M. (De) -
La rifamycine SV dans les infections pulmonaires aiguës en pédiatrie.
Brux. méd., 1967, n° 7, 169-181.
- 219 - WAREMBOURG H. et PAUCHANT M. -
La spiramycine.
Feuil. Prat., 1956, 419.
- 220 - WATSON J.D. -
The synthesis of protein upon ribosomes.
Bull. Soc. Chim. Biol., 1964, 46, 1399-1425.
- 221 - WEHRLI W., KNUSEL F. et STAEHELIN M. -
Action of rifamycin on RNA polymerase from sensitive and resistant bacteria.
Biochem. biophys. res., communic., U.S.A., 1968, 32, 284-288.
- 222 - WEHRLI W. et STAEHELIN M. -
The rifamycins relation of chemical structure and action on RNA polymerase.
Biochem. biophys. Acta (Amst.); 1969, 182, 24-29.
- 223 - WEHRLI W. et KNUSEL F. -
Interaction of rifamycin with bacterial RNA polymerase.
Prac. nat. Acad. Sci. (Wash.), 1968, 61, 667 673.
- 224 - WEISBLUM B. et DAVIES J. -
Antibiotic inhibitors of the bacterial ribosome.
Bact. Rev., 1968, 32, 493-528.
- 225 - WELSCH M. et ESTHER H. -
Observations sur les activités antibactériennes in vitro des rifamycines B et SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 269-279.

- 226 - WILHEM J. M. , OLEINICK N. L. et CORCORAN J. W. -
The inhibition of bacterial RNA synthesis by the
rifamycins antibiotics.
Biochem. biophys. Acta, Pays-Bas, 1968, 166,
268-271.
- 227 - WOLFE A. D. et HAHN F. E. -
Mode of action of chloramphenicol. IX - Effects
of chloramphenicol upon a ribosomal aminoacid
polymerization system and its binding to bacterial
ribosome.
Biochem. biophys. Acta, Pays-Bas, 1965, 95,
146-155.
- 228 - YOURASSOWSKY E. -
Mesure de l'action antibiotique du plasma de co-
baye traité par la rifamycine SV.
Chem., Basel, 1963, 7, 663-667.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PLAN GENERAL	3
<u>CHAPITRE I -</u>	
Rifamycine SV : Généralités - pharma- cologie	7
<u>CHAPITRE II -</u>	
Etude comparée de la sensibilité actuelle à la rifamycine SV et aux autres antibio- tiques de cocci à Gram positif isolés en milieu hospitalier (854 souches).....	25
<u>CHAPITRE III -</u>	
Pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques à base de rifamycine SV sur les staphylocoques pathogènes	49
<u>CHAPITRE IV -</u>	
Mécanisme d'action de la rifamycine SV au sein des associations.....	67
CONCLUSIONS	77
BIBLIOGRAPHIE	81
